

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7301171号

(P7301171)

(45)発行日 令和5年6月30日(2023.6.30)

(24)登録日 令和5年6月22日(2023.6.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/10 (2006.01)

C 0 7 D 413/10

C S P

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

C 0 7 D 491/107

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 7 A

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

請求項の数 11 (全562頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-571498(P2021-571498)

(86)(22)出願日 令和2年5月29日(2020.5.29)

(65)公表番号 特表2022-537905(P2022-537905
A)

(43)公表日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(86)国際出願番号 PCT/IB2020/055109

(87)国際公開番号 WO2020/240492

(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)

審査請求日 令和3年11月30日(2021.11.30)

(31)優先権主張番号 10-2019-0064665

(32)優先日 令和1年5月31日(2019.5.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者 514052597

チョン クン ダン ファーマシューティ
カル コーポレーション大韓民国、ソウル ソデムング、チュ
ンジョンーロ (チュンジョンーロ 3ー
ガ)、8

(74)代理人 110002860

弁理士法人秀和特許事務所

(72)発明者 リ, チャンシク

大韓民国 キョンギード 1 6 9 9 5 ヨ
ンインーシ キフンーグ トンベクチュク
チョンーデロ 3 1 5 - 2 0

(72)発明者 オ, ジュンテク

大韓民国 キョンギード 1 6 9 9 5 ヨ
ンインーシ キフンーグ トンベクチュク
最終頁に続く(54)【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素6阻害剤としての1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物
、およびそれを含む薬剤学的組成物

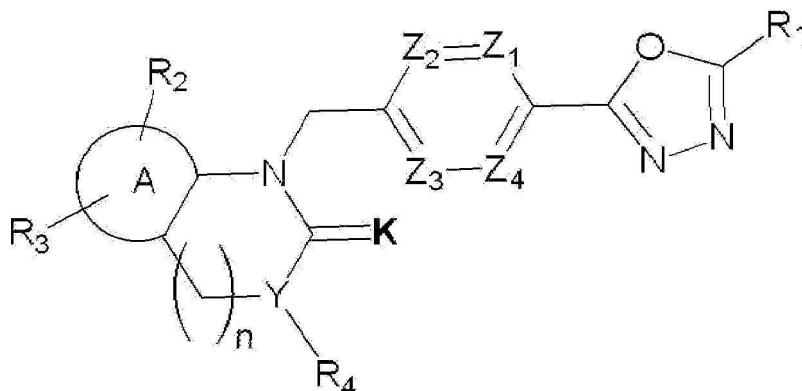
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩：

化学式I

【化1】



前記化学式I中、

Z₁～Z₄は各々独立にNまたはC R_aであり、ここで、R_aはH、X、C₁～C₄アルキルまたはO-(C₁～C₄アルキル)であり、C R_aが2以上である場合、R_aは互いに

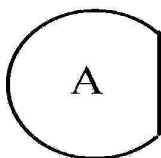
異なってもよく；

KはOまたはSであり；

R₁はC₁X₃またはC₁X₂Hであり；

下式で表される化学式Iの部分構造

【化2】



10

はC₆－C₁₂アリーレンまたはC₂－C₁₀ヘテロアリーレンであり；

R₂およびR₃は各々独立にH、X、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、C₆－C₁₂アリール、C₂－C₁₀ヘテロアリール、C₃－C₁₀シクロアルキル、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルケニル、N(R_b)(R_c)、NH－(C₁－C₄アルキル)－N(R_b)(R_c)、NH－O－(C₁－C₄アルキル)またはNHC(=O)－R₅であり、

ここで、C₁－C₄アルキル、C₆－C₁₂アリール、C₂－C₁₀ヘテロアリール、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルケニルまたはC₂－C₁₀ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、各々独立にX、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、C₃－C₁₀シクロアルキル、C₆－C₁₂アリール、C₂－C₁₀ヘテロアリール、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₁－C₄アルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロアリール)、(C₁－C₄アルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₁－C₄アルキル)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₁－C₄ハロアルキル)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₃－C₁₀シクロアルキル)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₁－C₄アルキル)－(C₃－C₁₀ハロシクロアルキル)、(C₁－C₄アルキル)－(C₃－C₁₀シクロアルキル)、S(O₂)－(C₁－C₄アルキル)、C(=O)－N(R_b)(R_c)、C(=O)－R₆、－N(R_b)(R_c)、(C₁－C₄アルキル)－N(R_b)(R_c)、O－(C₁－C₄アルキル)、(C₁－C₄アルキル)－O－(C₁－C₄アルキル)、C(=O)O－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₁－C₄アルキル)－C(=O)－R₇、または(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C(=O)－R₈で置換されてもよく；

20

30

YはCH、N、OまたはSであり{ここで、YがOまたはSであれば、R₄は何でもない(null)}；

R₄はH、C₁－C₄アルキル、C₃－C₇シクロアルキル、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₁－C₄アルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)、C₆－C₁₂アリール、C₂－C₁₀ヘテロアリールまたはC(=O)－R₉であり、

ここで、C₁－C₄アルキル、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキルまたは(C₁－C₄アルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)の一つ以上のHは、各々独立にX、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、O－(C₁－C₄アルキル)、－N(R_b)(R_c)、C₃－C₁₀シクロアルキル、C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C(=O)－R₁₀、S(O₂)－(C₁－C₄アルキル)、C(=O)－R₁₁、(C₁－C₄アルキル)－O－(C₁－C₄アルキル)、C₆－C₁₂アリール、C₂－C₁₀ヘテロアリール、(C₁－C₄アルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロアリール)、(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)－(C₂－C₁₀ヘテロシクロアルキル)またはC(=O)－(C₁－C₄アルキル)－O－(C₁－C₄アルキル)で置換されてもよく；

40

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は各々独立にH、C₁－C₄アルキル、(C₁－C₄アルキル)－OH、(C₁－C₄アルキル)－O－(C₁－C₄アルキル)

50

、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは (C_1-C_4) アルキル) $-N(R_b)(R_c)$ であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上のHは、各々独立に C_1-C_4 アルキル、Xまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立にH、 C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_4) アルキル) $NH(C_1-C_4)$ アルキル)、 (C_1-C_4) アルキル) $N(C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル) $-O-(C_1-C_4)$ アルキル)、 $C(=O)-(C_1-C_4)$ アルキル)、 $C(=O)-(C_2-C_{10})$ ヘテロアリール)、 $C(=O)-(C_2-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)または $C(=O)-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル)であり；

Xはハロゲン原子であり、

nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である。

【請求項2】

前記化学式I中、

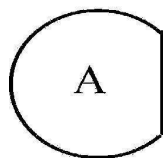
$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立にNまたは CR_a であり、ここで、 R_a はH、X、 C_1-C_4 アルキルまたは $O-(C_1-C_4)$ アルキル)であり、 CR_a が2以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

KはOまたはSであり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

下式で表される化学式Iの部分構造

【化3】



は C_6-C_{12} アリーレンまたは C_2-C_{10} ヘテロアリーレンであり、ここで、 C_2-C_{10} ヘテロアリーレンは少なくとも一つのNを含んでもよく；

R_2 および R_3 は各々独立にH、X、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)(R_c)$ または C_2-C_{10} ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、各々独立にX、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_4) アルキル) $-(C_2-C_{10})$ ヘテロアリール)、 (C_1-C_4) アルキル) $-(C_2-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)、 (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-(C_1-C_4)$ アルキル)、 (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-(C_1-C_4)$ ハロアルキル)、 (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル)、 (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-(C_2-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)、 (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-(C_1-C_4)$ アルキル) $-(C_3-C_{10})$ ハロシクロアルキル)、 $S(O_2)-(C_1-C_4)$ アルキル)、 $C(=O)-R_6$ 、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル)または (C_2-C_{10}) ヘテロシクロアルキル) $-C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

YはCH、N、OまたはSであり {ここで、YがOまたはSであれば、 R_4 は何でもない(nul l)}；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは (C_1-C_4) アルキル) $-(C_2-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは(C_1-C_4 アルキル) - (C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)の一つ以上のHは、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-R_{11}$ 、(C_1-C_4 アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_6-C_{12} アリール、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル) - (C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)または(C_1-C_4 アルキル) - (C_2-C_{10} ヘテロアリール)で置換されてもよく；

R_6 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} は各々独立に C_1-C_4 アルキル、(C_1-C_4 アルキル) - OH 、(C_1-C_4 アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $O-(C_1-C_4$ アルキル)であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上のHは、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立にH、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O)-(C_1-C_4$ アルキル)であり；

Xはハロゲン原子であり、

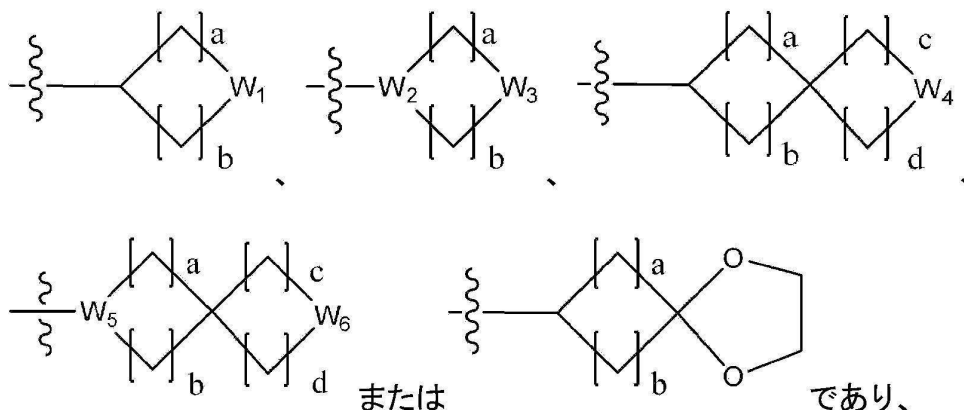
nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である、請求項1に記載の化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記化学式I中、

C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルは下式で表される基

【化4】



ここで、 $W_1 \sim W_6$ は各々独立にN、NH、O、Sまたは SO_2 であり、

a～dは各々独立に1、2または3の整数である、請求項1に記載の化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項4】

前記化学式Iで表される化合物は、下記化学式IIで表される化合物である、請求項1に記載の化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩：
化学式II

10

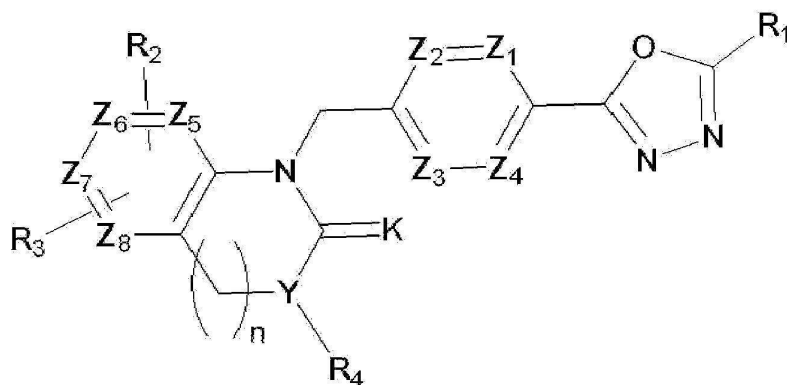
20

30

40

50

【化 5】



10

前記化学式 I I 中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立に N または CR_a であり、ここで、 R_a は H、X、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、 CR_a が 2 以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、CH または N であり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、CH および N を含むか、 CR_2 、 CR_3 および 2 個の N を含むか、または CR_2 、 CR_3 および 2 個の CH を含む；

K は O または S であり；

20

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立に H、X、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)(R_c)$ 、 $NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R_b)(R_c)$ 、 $NH - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ または $NHC(=O) - R_5$ であり、

ここで、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_3 - C_{10} \text{ ハロシクロアルキル})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $S(O_2) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O) - N(R_b)(R_c)$ 、 $C(=O) - R_6$ 、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R_b)(R_c)$ 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)O - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - C(=O) - R_7$ または $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - C(=O) - R_8$ で置換されてもよく；

30

40

Y は CH、N、O または S であり {ここで、Y が O または S であれば、 R_4 は何でもない (null) }；

R_4 は H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアリールまたは $C(=O) - R_9$ であり、

ここで、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ の一つ以上の H は、各々独立に X、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R_b)($

50

R_c)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)- $C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4アルキル)$ 、 $C(=O)-R_{11}$ 、($C_1-C_4アルキル$)- $O-(C_1-C_4アルキル)$ 、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、($C_1-C_4アルキル$)-(C_2-C_{10} ヘテロアリール)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)または $C(=O)-(C_1-C_4アルキル)-O-(C_1-C_4アルキル)$ で置換されてもよく；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は各々独立にH、 $C_1-C_4アルキル$ 、($C_1-C_4アルキル$)-OH、($C_1-C_4アルキル$)- $O-(C_1-C_4アルキル)$ 、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 $O-(C_1-C_4アルキル)$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは($C_1-C_4アルキル$)- $N(R_b)(R_c)$ であり、

10

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上のHは、各々独立に $C_1-C_4アルキル$ 、Xまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立にH、 $C_1-C_4アルキル$ 、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、($C_1-C_4アルキル$)NH($C_1-C_4アルキル$)、($C_1-C_4アルキル$)N($C_1-C_4アルキル$)₂、($C_1-C_4アルキル$)- $O-(C_1-C_4アルキル)$ 、 $C(=O)-(C_1-C_4アルキル)$ 、 $C(=O)-(C_2-C_{10}ヘテロアリール)$ 、 $C(=O)-(C_2-C_{10}ヘテロシクロアルキル)$ または $C(=O)-(C_3-C_{10}シクロアルキル)$ であり；

20

Xはハロゲン原子であり、

nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である。

【請求項5】

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立にNまたは CR_a であり、ここで、 R_a はH、X、 $C_1-C_4アルキル$ または $O-(C_1-C_4アルキル)$ であり、 CR_a が2以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、CHまたはNであり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、CHおよびNを含むか、または CR_2 、 CR_3 および2個のCHを含み（但し、 $Z_5 \sim Z_8$ が CR_2 、 CR_3 、CHおよびNを含む場合、 Z_6 がNである）；

30

KはOまたはSであり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立にH、X、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)(R_c)$ または C_2-C_{10} ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、各々独立にX、 $C_1-C_4アルキル$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、($C_1-C_4アルキル$)-(C_2-C_{10} ヘテロアリール)、($C_1-C_4アルキル$)-(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-($C_1-C_4アルキル$)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-(C_1-C_4 ハロアルキル)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-(C_3-C_{10} シクロアルキル)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)、(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)-($C_1-C_4アルキル$)-(C_3-C_{10} ハロシクロアルキル)、 $S(O_2)-(C_1-C_4アルキル)$ 、 $C(=O)-R_6$ 、 $O-(C_1-C_4アルキル)$ または(C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)- $C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

40

YはCH、N、OまたはSであり {ここで、YがOまたはSであれば、 R_4 は何でもない(nul l)}；

R_4 は $C_1-C_4アルキル$ 、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロア

50

リールまたは $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、

ここで、 $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ または $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ の一つ以上の H は、各々独立に $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 $C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - C(=O) - R_{10}$ 、 $S(O_2) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O) - R_{11}$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_6 - C_{12} \text{ アリール}$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ または $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ で置換されてもよく；

R_6 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} は各々独立に $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $C_6 - C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ または $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、

ここで、 $C_6 - C_{12} \text{ アリール}$ または $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ の一つ以上の H は、各々独立に $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ または $C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル}$ で置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H、 $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ または $C(=O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり；

X はハロゲン原子であり、

n は 0、1、2 および 3 から選択されたいずれか一つの整数である、請求項 4 に記載の化学式 I で表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

前記化学式 I 中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立に N または CR_a であり、ここで、 R_a は H、X、 $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ または $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、 CR_a が 2 以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、CH または N であり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、CH および N を含むか、または CR_2 、 CR_3 および 2 個の CH を含む（但し、 $Z_5 \sim Z_8$ が CR_2 、 CR_3 、CH および N を含む場合、 Z_6 が N である）；

K は O または S であり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立に H、X、 $C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_6 - C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $N(R_b)(R_c)$ または $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ であり、

ここで、 $C_6 - C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルケニル}$ または $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ の一つ以上の H は、各々独立に X、 $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_3 - C_{10} \text{ ハロシクロアルキル})$ 、 $S(O_2) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O) - R_6$ 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ または $(C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - C(=O) - R_8$ で置換されてもよく；

Y は N、O または S であり {ここで、Y が O または S であれば、 R_4 は何でもない (null) }；

R_4 は $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ または $(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、

ここで、 $C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ または $(C_1 - C_4 \text{ ア$

10

20

30

40

50

ルキル) - (C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル) の一つ以上のHは、各々独立にC₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、O-(C₁-C₄アルキル)、-N(R_b)(R_c)、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-C(=O)-R₁₀、S(O₂)-(C₁-C₄アルキル)、C(=O)-R₁₁、(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)、C₆-C₁₂アリール、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル) または (C₁-C₄アルキル)-(C₂-C₁₀ヘテロアリール) で置換されてもよく；

R₆、R₈、R₁₀およびR₁₁は各々独立にC₁-C₄アルキル、(C₁-C₄アルキル)-OH、(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、C₂-C₁₀ヘテロアリールまたはO-(C₁-C₄アルキル) であり、

ここで、C₆-C₁₂アリールまたはC₂-C₁₀ヘテロアリールの一つ以上のHは、各々独立にC₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルで置換されてもよく；

R_bおよびR_cは各々独立にH、C₁-C₄アルキルまたはC(=O)-(C₁-C₄アルキル) であり；

Xはハロゲン原子であり、

nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である、請求項4に記載の化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項7】

前記化学式I中、

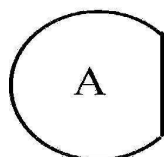
Z₁~Z₄は各々独立にNまたはCR_aであり、ここで、R_aはHまたはXであり、CR_aが2以上である場合、R_aは互いに異なってもよく；

KはOであり；

R₁はCF₃またはCF₂Hであり；

下式で表される化学式Iの部分構造

【化6】



はフェニレンまたはピリジニレンであり、

R₂およびR₃は各々独立にH、X、C₁-C₄ハロアルキル、C₆-C₁₂アリール、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルケニル、N(R_b)(R_c) または C₂-C₁₀ヘテロアリールであり、

ここで、C₆-C₁₂アリール、C₂-C₁₀ヘテロアリール、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルケニルまたはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、各々独立にX、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₁-C₄アルキル)-(C₂-C₁₀ヘテロアリール)、(C₁-C₄アルキル)-(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄ハロアルキル)、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₃-C₁₀シクロアルキル)、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)-(C₃-C₁₀ハロシクロアルキル)、S(O₂)-(C₁-C₄アルキル)、C(=O)-R₆、O-(C₁-C₄アルキル) または (C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル)-C(=O)-R₈ で置換されてもよく；

YはN、OまたはSであり {ここで、YがOまたはSであれば、R₄は何でもない(nul)} ；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリアルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) の一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-R_{11}$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_6-C_{12} アリアル、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) または $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロアリアル) で置換されてもよく；

R_6 は C_1-C_4 アルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル) または $(C_1-C_4$ アルキル) - OH であり；

R_8 は $O-(C_1-C_4$ アルキル) であり；

R_{10} は C_1-C_4 アルキルであり；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) - OH 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリアル、 C_2-C_{10} ヘテロアリアルまたは $O-(C_1-C_4$ アルキル) であり、ここで、 C_6-C_{12} アリアルまたは C_2-C_{10} ヘテロアリアルの一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O)-(C_1-C_4$ アルキル) であり；

X は F、Cl または Br であり；

n は 0 または 1 である、請求項 1 に記載の化学式 I で表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

下記化合物 1 ~ 368 で表される化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化学式 I で表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩：

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

10

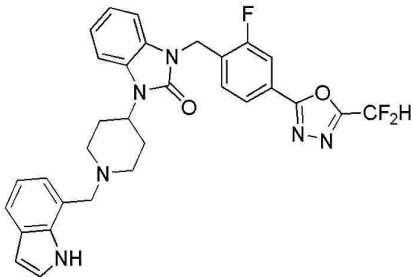
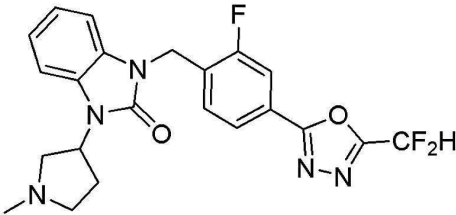
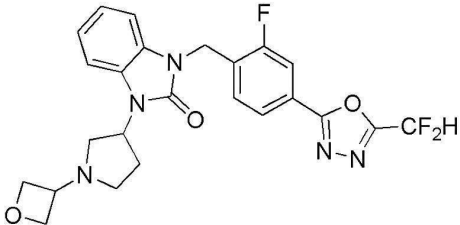
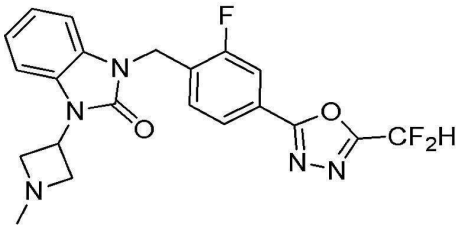
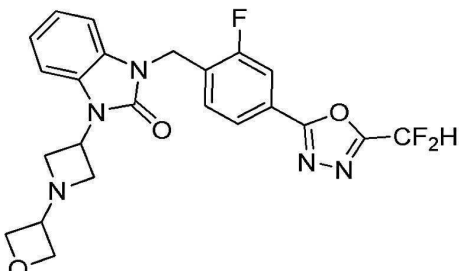
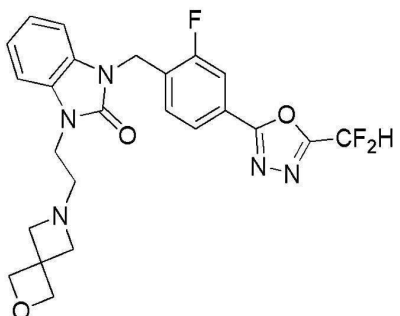
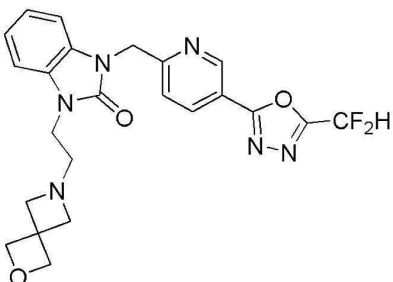
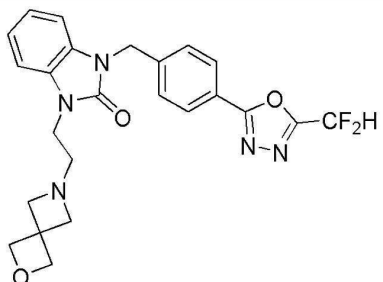
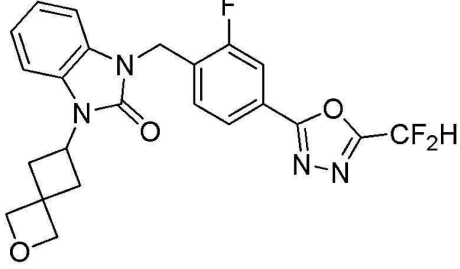
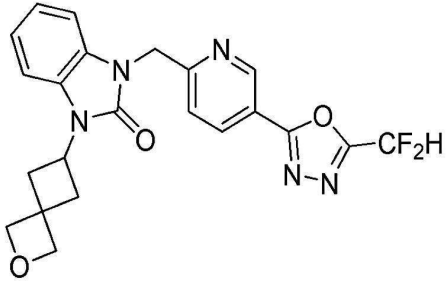
20

30

40

50

【表 1 - 3】

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

10

20

30

40

50

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

50

【表 1 - 6】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

10

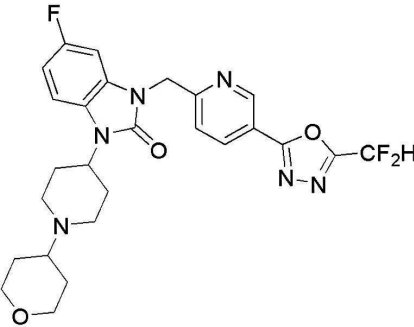
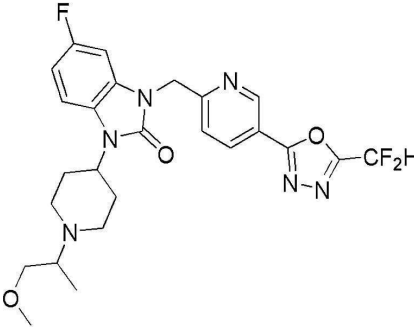
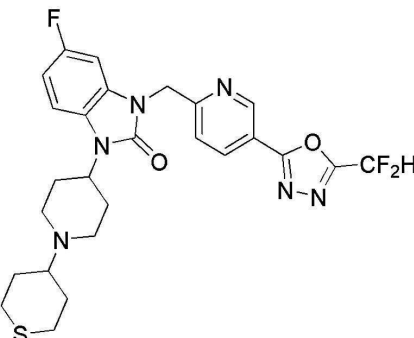
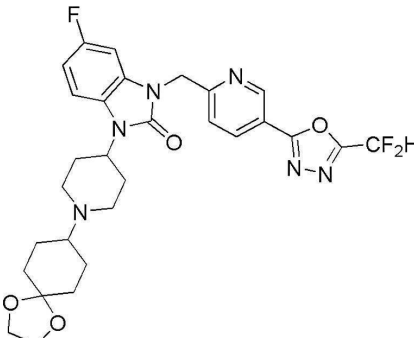
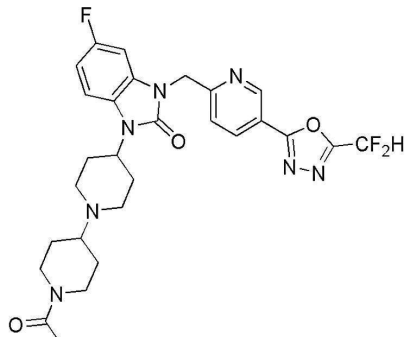
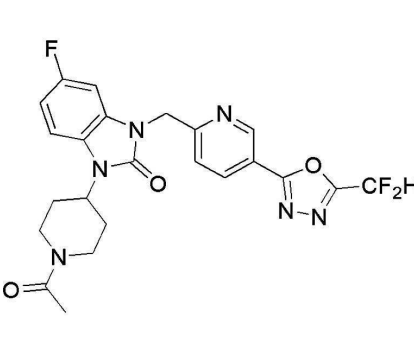
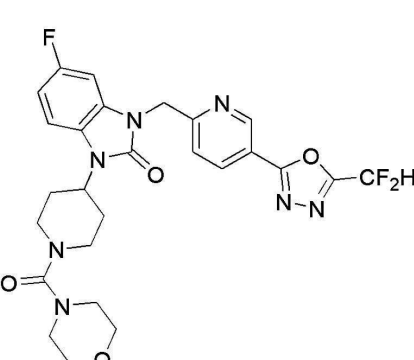
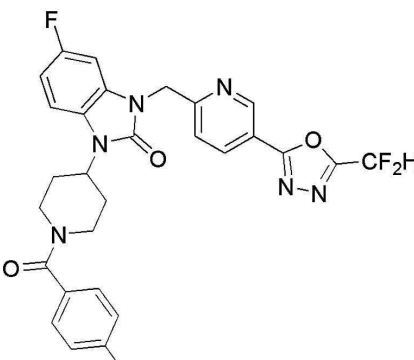
20

30

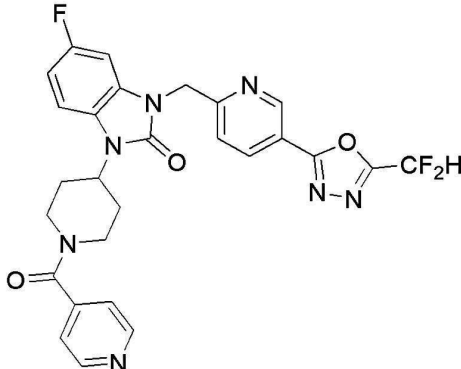
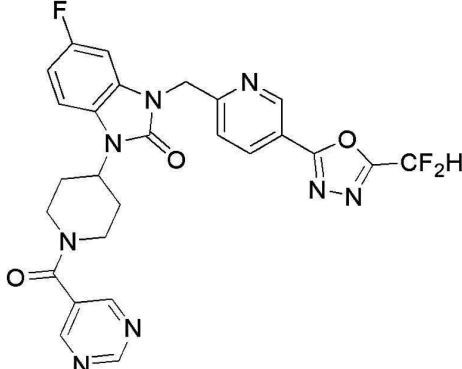
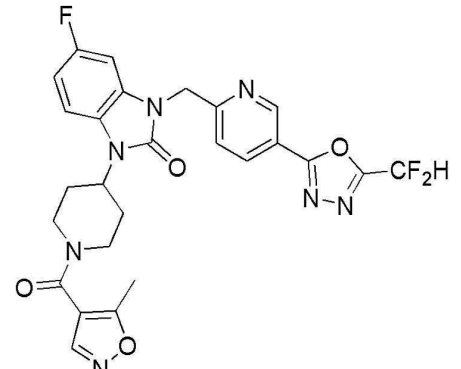
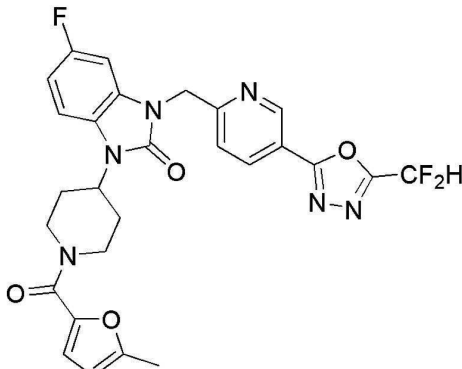
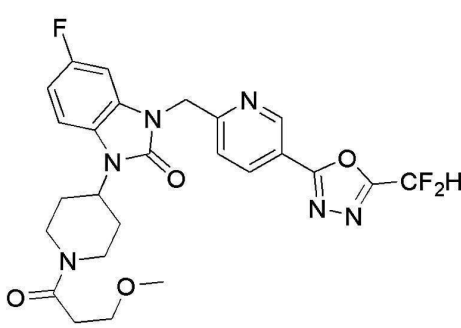
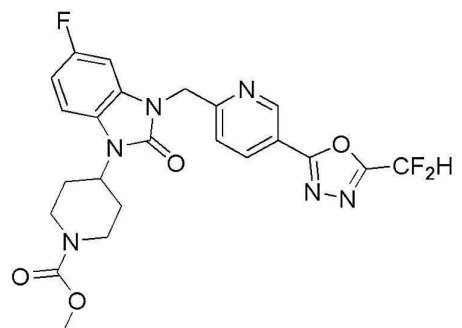
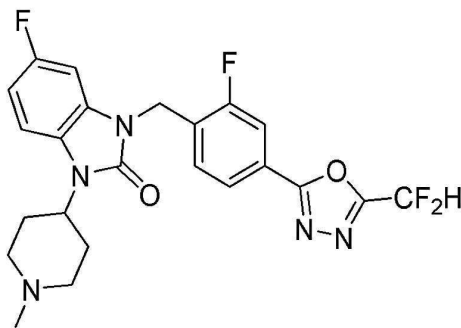
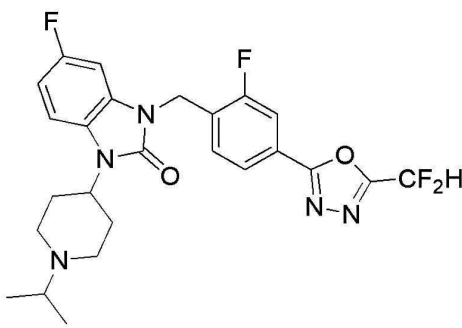
40

50

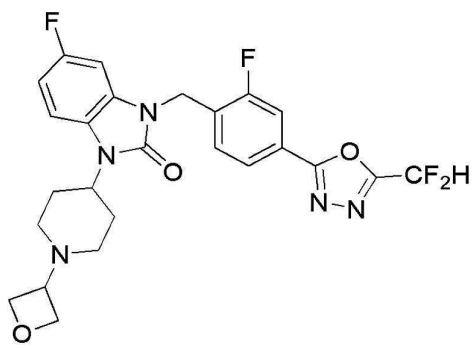
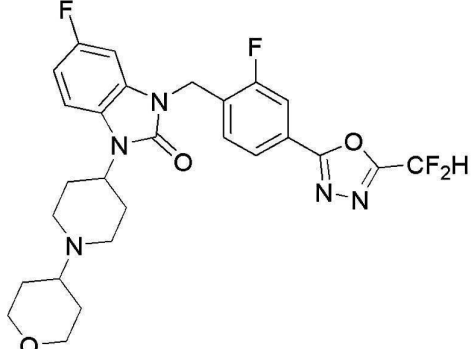
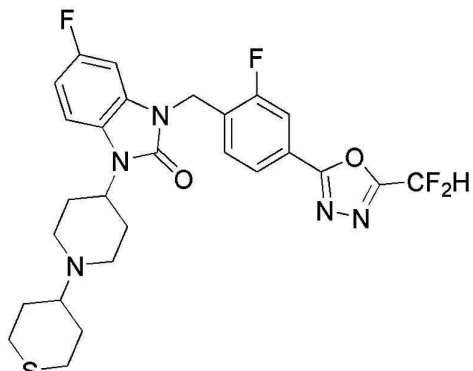
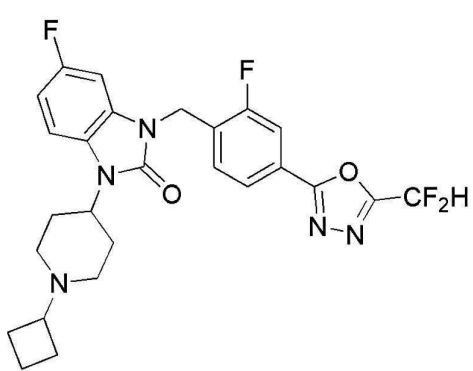
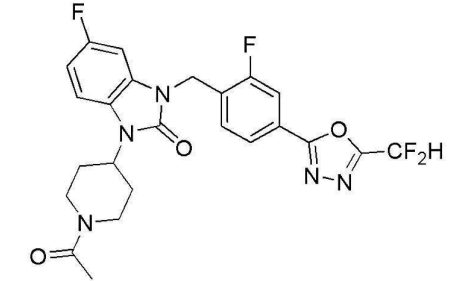
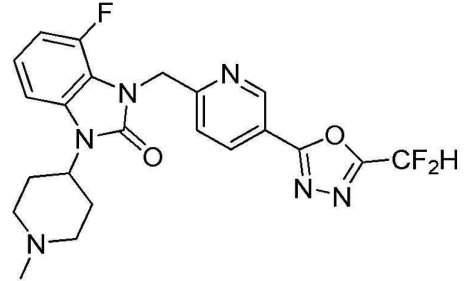
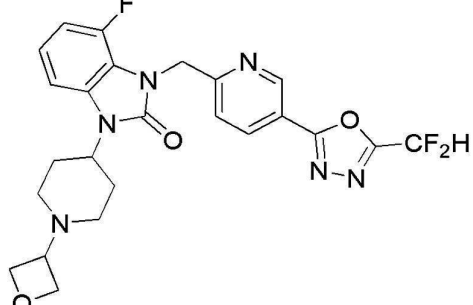
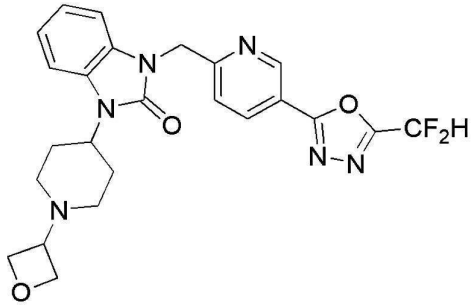
【表 1 - 7】

55		56		10
57		58		20
59		60		30
61		62		40

【表 1 - 8】

63		64		10
65		66		20
67		68		30
69		70		40

【表 1 - 9】

71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

10

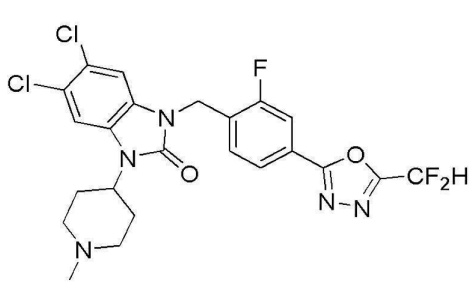
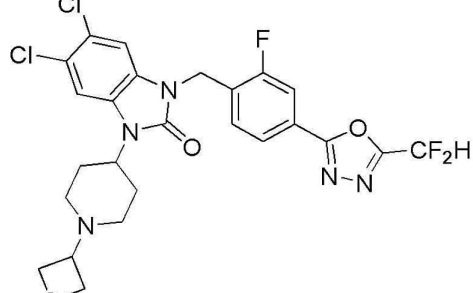
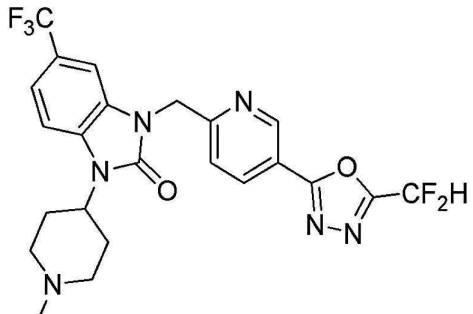
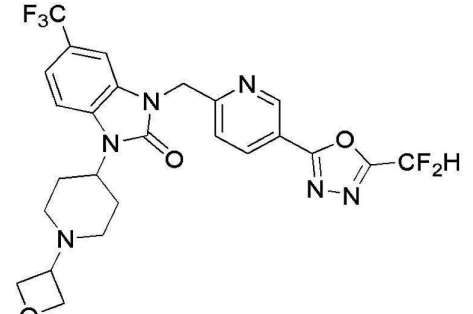
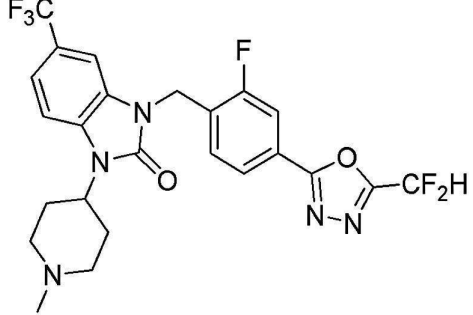
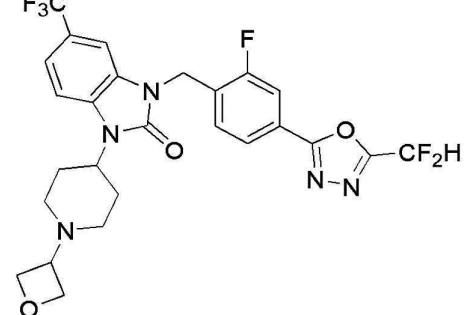
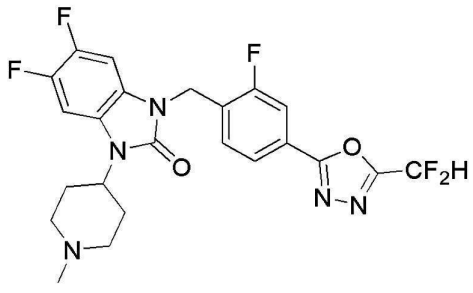
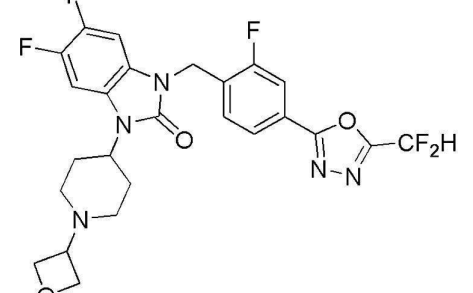
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

95	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3cc(F)c(F)cc3)c4ccc(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	96	 <chem>C1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3cc(F)c(F)cc3)c4ccc(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	10
97	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4ccncc4C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	98	 <chem>C1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4ccncc4C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	20
99	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4ccc(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	100	 <chem>C1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4ccc(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	30
101	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4cc(F)c(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	102	 <chem>C1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C2c3ccc(Cl)cc3)c4cc(F)c(cc4)C5=NN=C(C5)C(F)F</chem>	

10

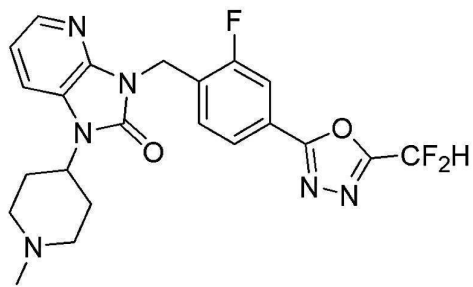
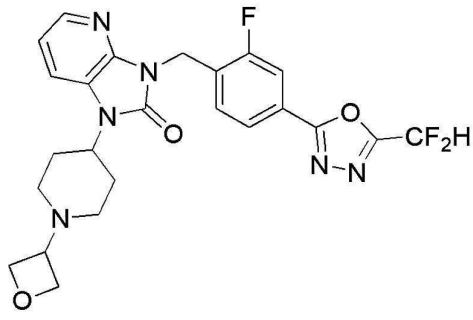
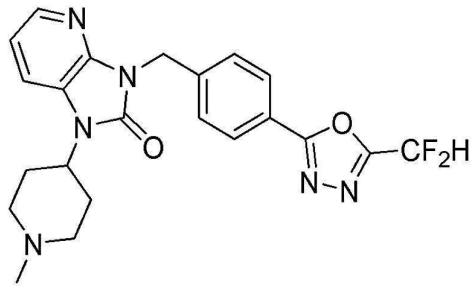
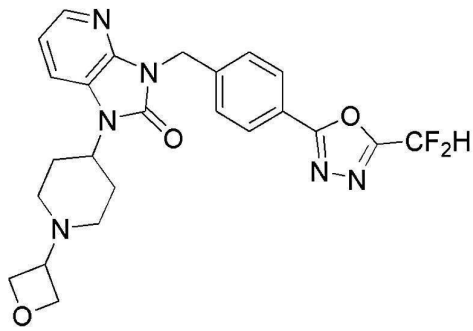
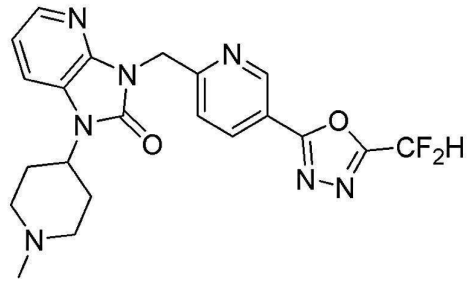
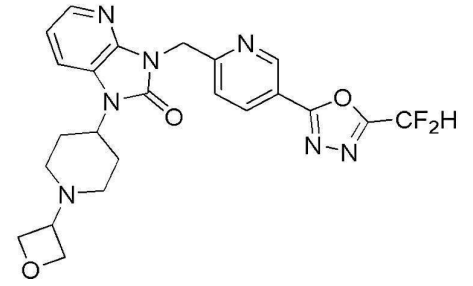
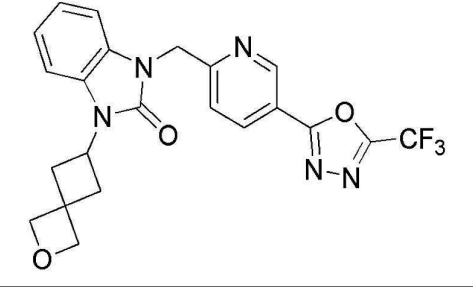
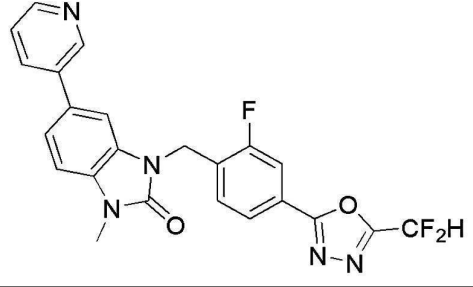
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

10

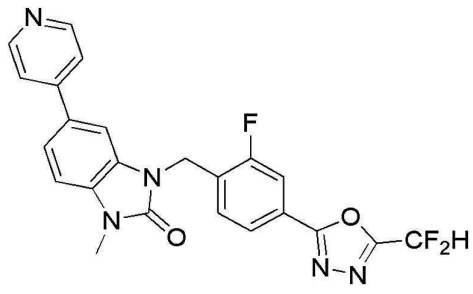
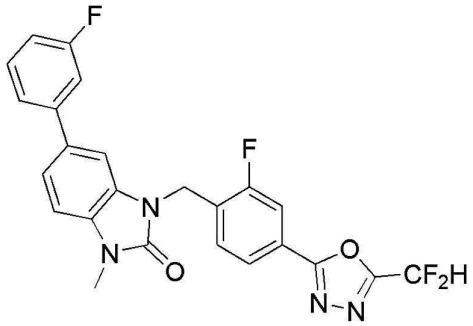
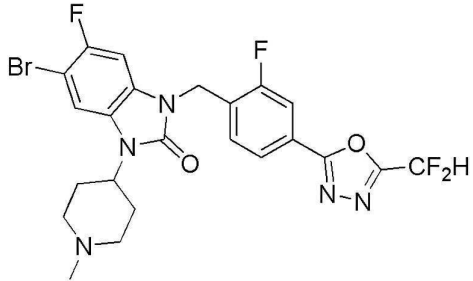
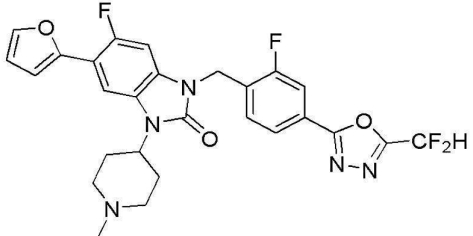
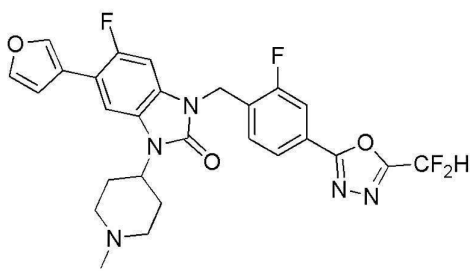
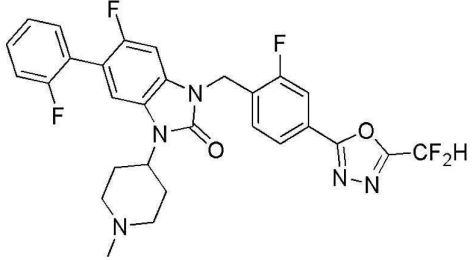
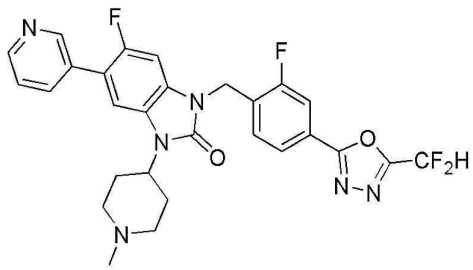
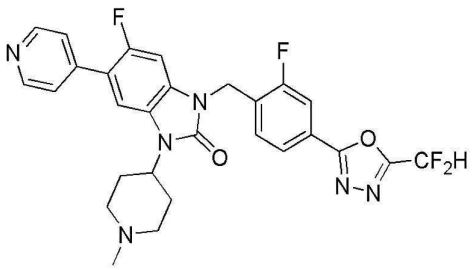
20

30

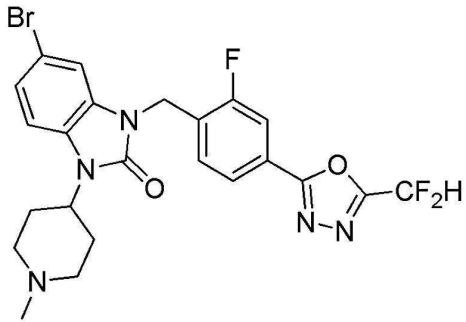
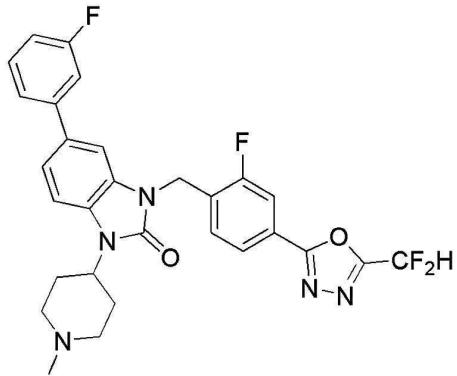
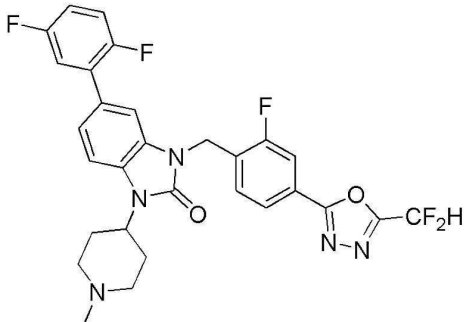
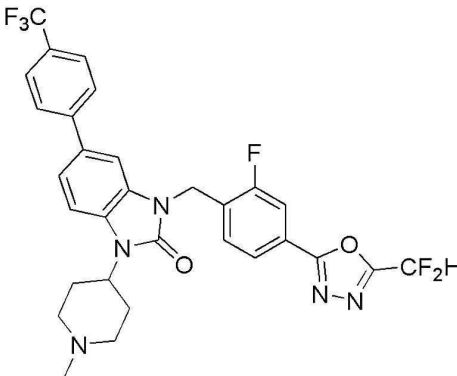
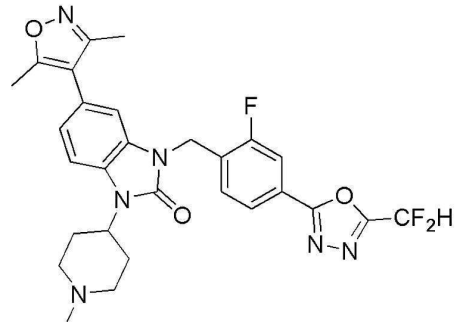
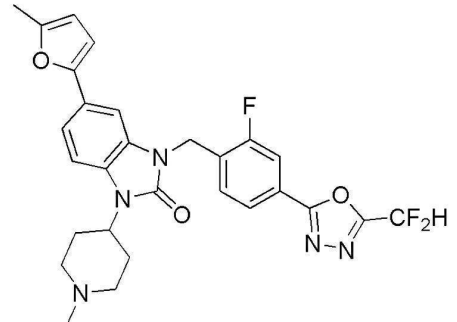
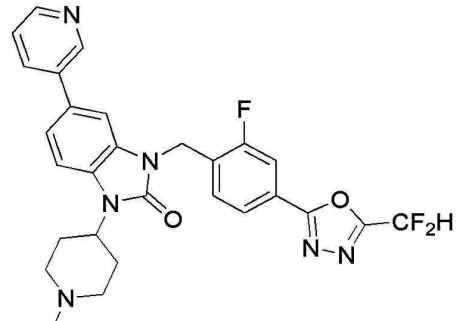
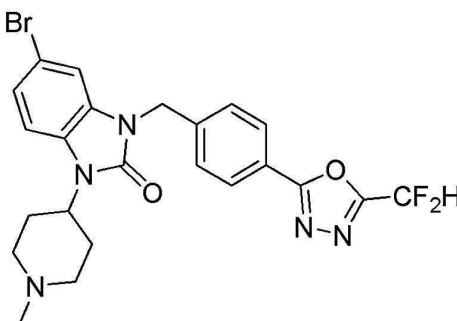
40

50

【表 1 - 1 4】

111		112		10
113		114		
115		116		20
117		118		30

【表 1 - 1 5】

119		120		10
121		122		20
123		124		30
125		126		40

【表 1 - 1 6】

127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

10

20

30

40

50

【表 1-17】

137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

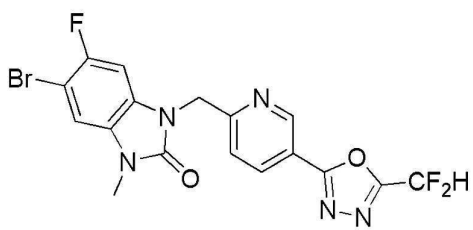
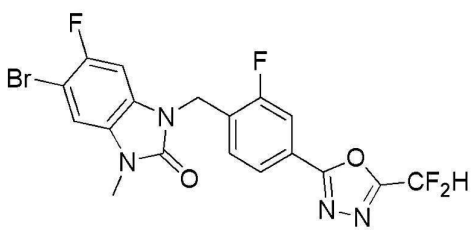
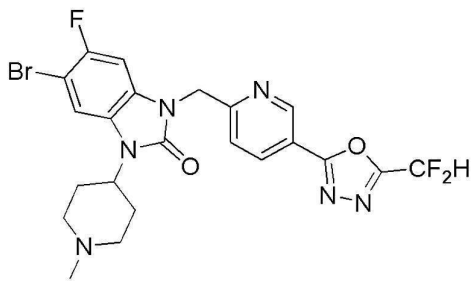
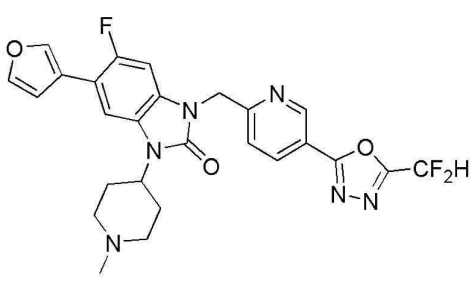
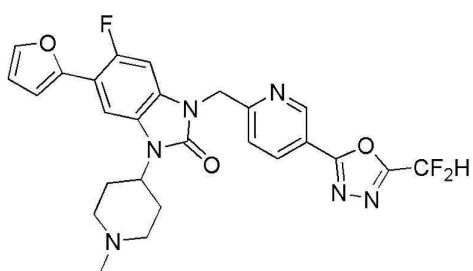
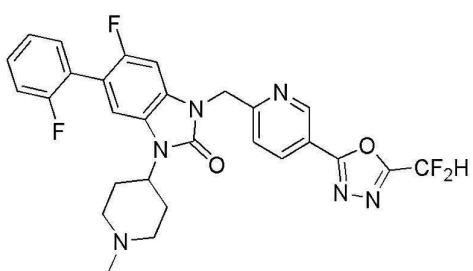
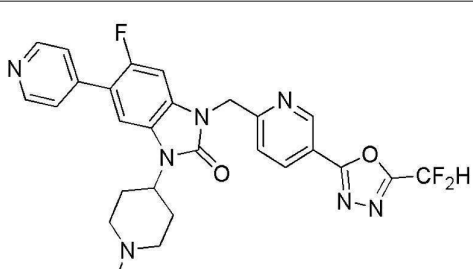
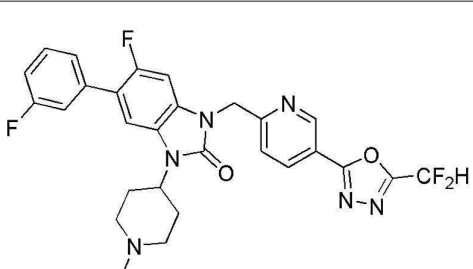
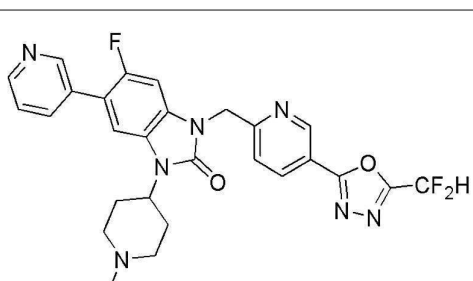
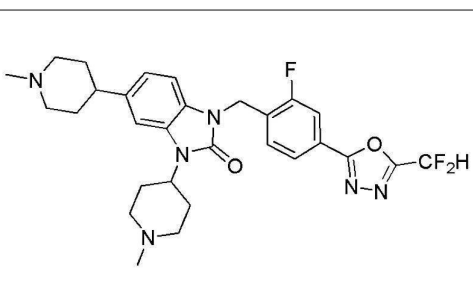
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

10

20

30

40

50

【表 1-19】

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

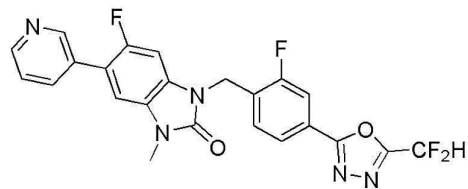
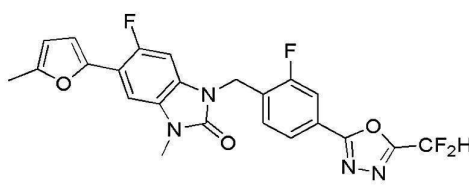
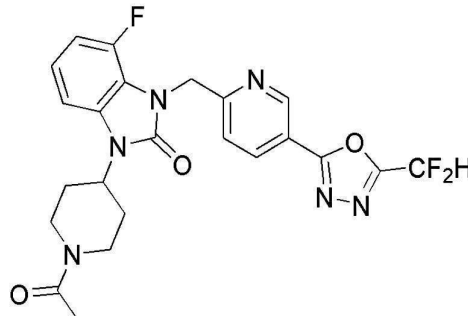
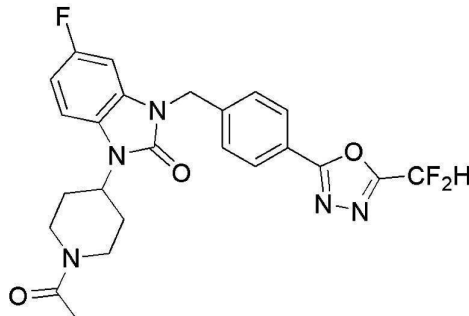
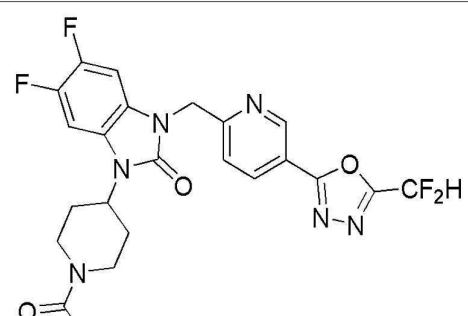
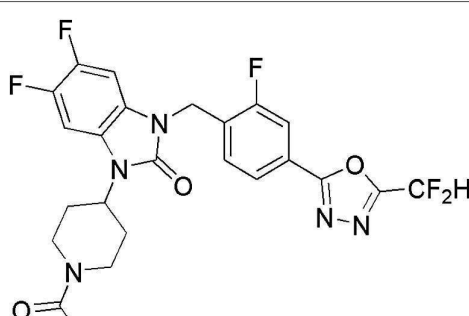
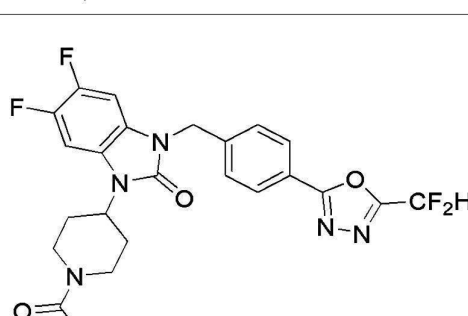
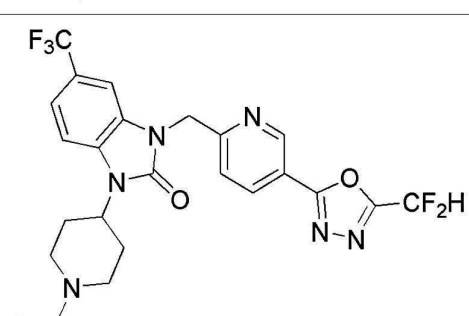
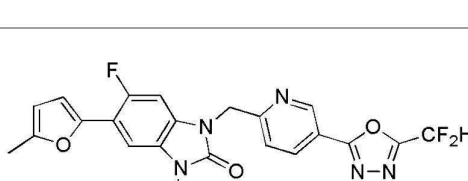
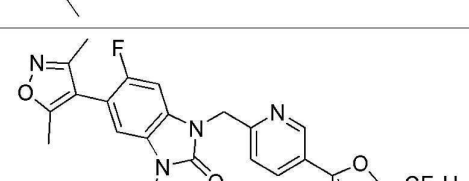
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

40

50

【表 1 - 2 1】

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

10

20

30

40

50

【表 1-24】

209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

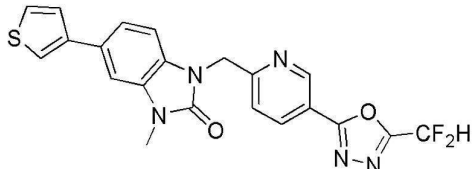
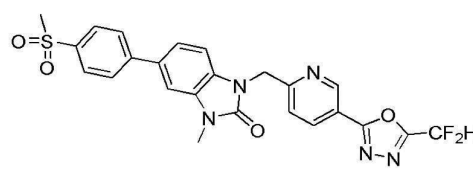
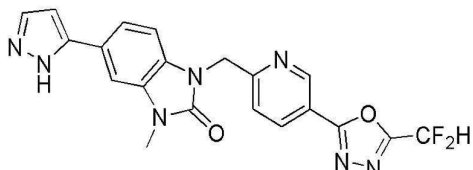
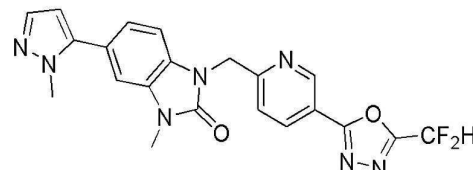
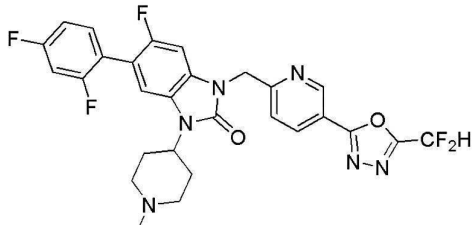
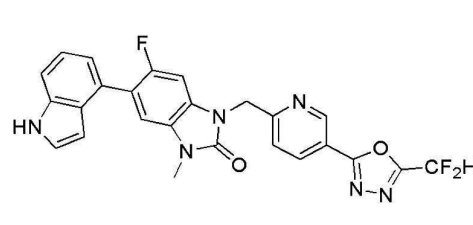
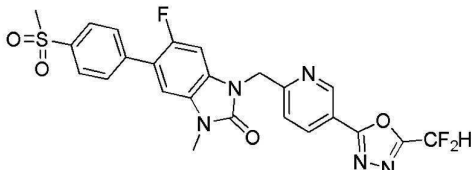
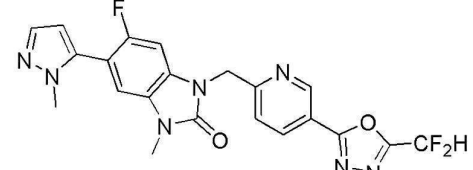
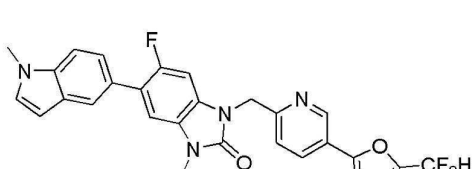
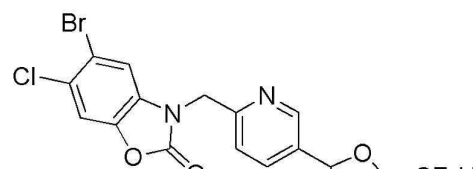
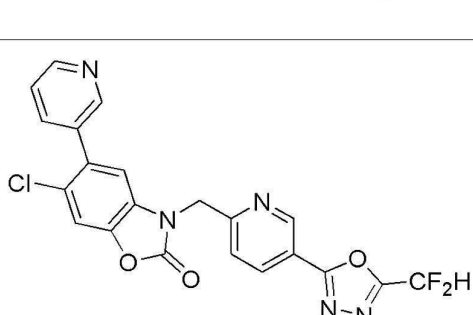
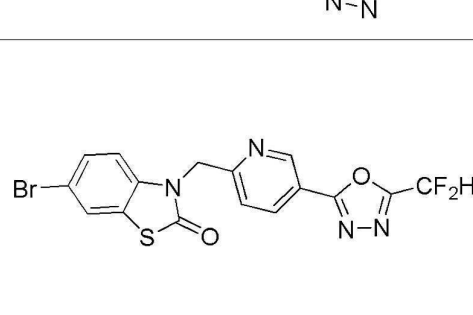
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

10

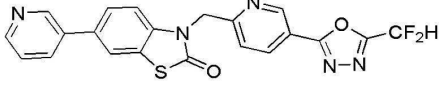
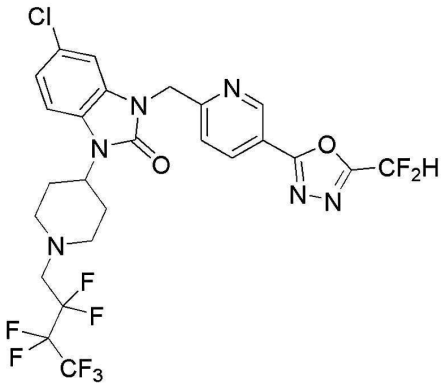
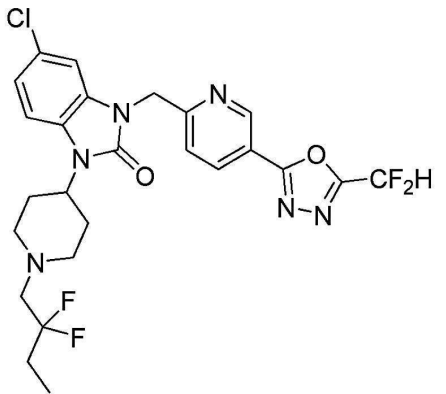
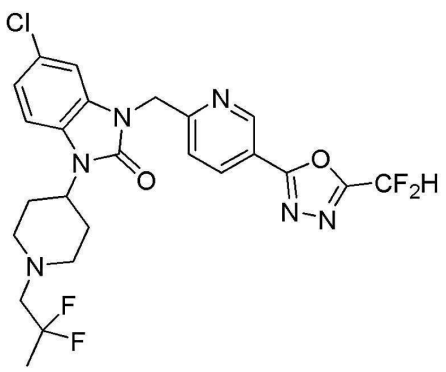
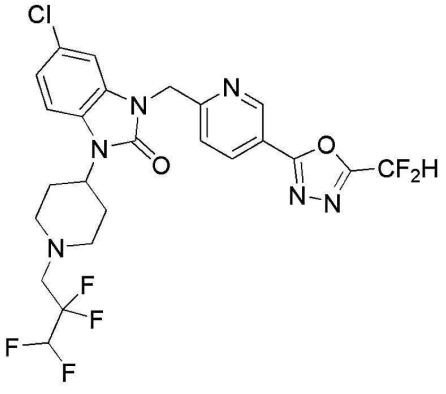
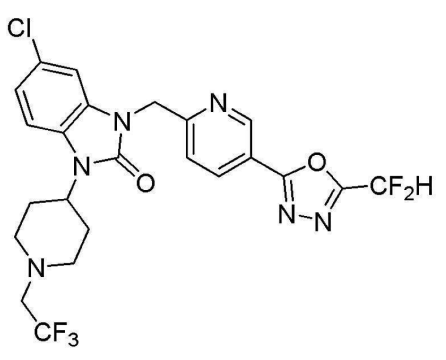
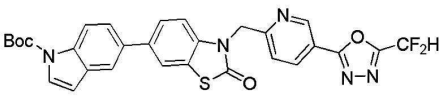
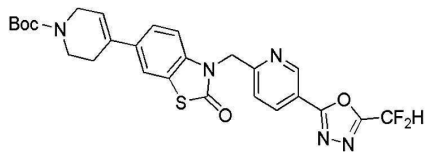
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

231		232		10
233		234		20
235		236		30
237		238		40

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

10

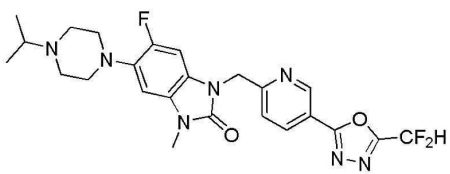
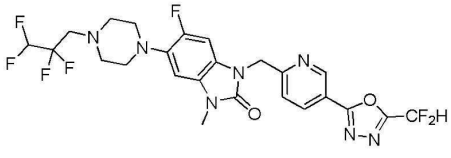
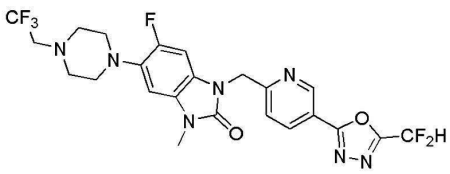
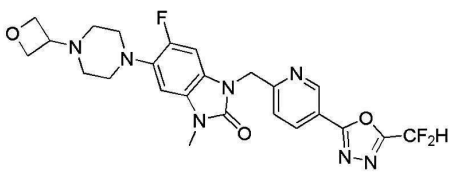
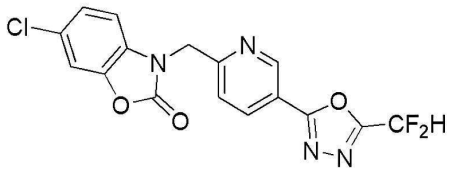
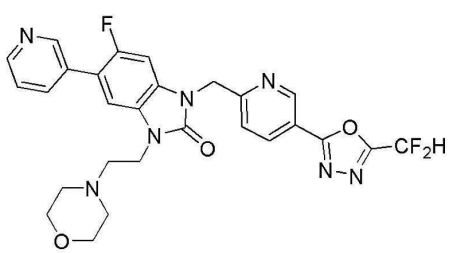
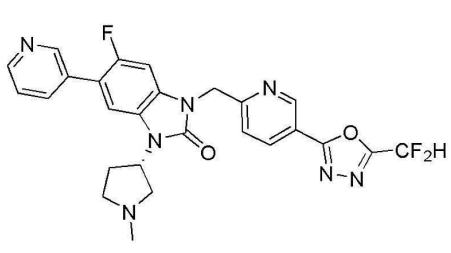
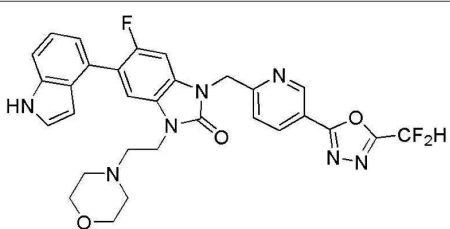
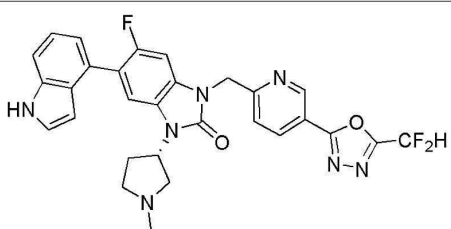
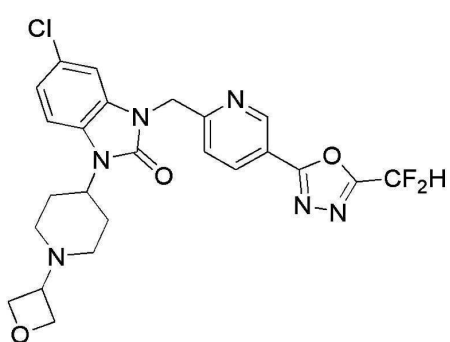
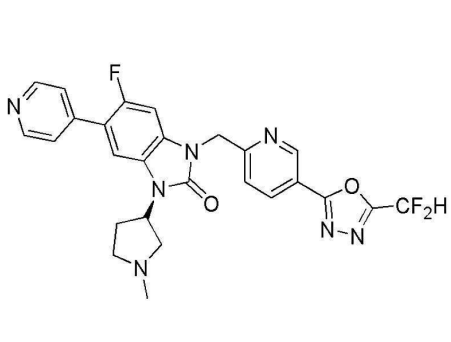
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

10

20

30

40

50

10

20

30

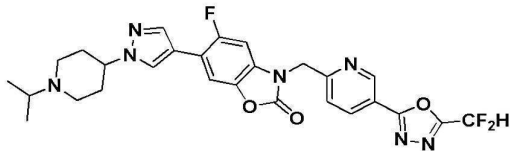
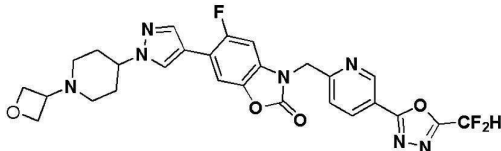
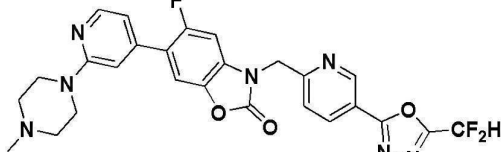
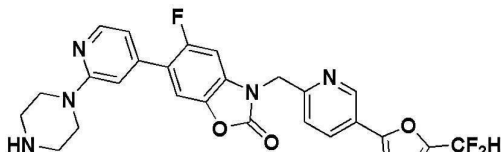
40

10

20

30

40

361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化学式 I で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む薬学的組成物。

前記薬剤学的組成物は、ヒストン脱アセチル化酵素6活性関連疾患を予防または治療するためのものであり、

前記ヒストン脱アセチル化酵素6活性関連疾患は、感染性疾患、新生物（neoplasm）、内分泌、栄養および代謝疾患、精神および行動障害、神経疾患、眼および付属器の疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚および皮下組織疾患、筋骨格系および結合組織疾患、並びに先天奇形、変形および染色体異常からなる群から選択されたいずれか一つ以上である、請求項9に記載の薬剤学的組成物。

ヒストン脱アセチル化酵素6 活性関連疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項1～8のいずれか1項に記載の化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の使用であって、

前記ヒストン脱アセチル化酵素6活性関連疾患は、感染性疾患、新生物（neoplasm）、内分泌、栄養および代謝疾患、精神および行動障害、神経疾患、眼および付属器の疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚および皮下組織疾患、筋骨格系および結合組織疾患、並びに先天奇形、変形および染色体異常からなる群から選択されたいずれか一つ以上である、化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の使用。

【 0 0 0 1 】

本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素6 (Histone deacetylase 6、HDAC6) 阻害活性を有する1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体、その薬剤学的に許容可能な塩、治療用薬剤の製造のためのその用途、それを含有

する薬剤学的組成物、前記組成物を用いた治療方法、およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞におけるアセチル化 (acetylation) のような翻訳後修飾 (post-translational modification) は、生物学的過程の中心で非常に重要な調節モジュールであり、多数の酵素によって厳しく制御される。ヒストン (Histone) はクロマチンを構成する中心タンパク質であって、これらはDNAが巻かれる軸の役割をしてDNAの凝縮 (condensation) を助ける。また、ヒストンのアセチル化 (acetylation) と脱アセチル化 (deacetylation) との間のバランスは、遺伝子発現の非常に重要な役割を担当する。

10

【0003】

ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylases; HDACs) は、クロマチンを構成するヒストンタンパク質リジン (lysine) 残基のアセチル基 (acetyl group) を除去する酵素であって、遺伝子サイレンシング (gene silencing) と関連があり、細胞周期停止、血管形成阻害、免疫調節、細胞死滅などを誘導すると知られている (Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308)。また、HDAC酵素機能の阻害は、生体内で癌細胞生存関連因子の活性を低下させ、癌細胞死滅関連因子を活性化させることにより、癌細胞自らの死滅を誘導することが報告されている (Warrell et al., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625)。

20

【0004】

ヒトの場合、18個のHDACが知られており、酵母 (yeast) HDACとの相同性 (homology) によって4個のグループ (class) に分類される。この際、補助因子として亜鉛 (zinc) を用いる11個のHDACは、Class I (HDAC1, 2, 3, 8)、Class II (IIa: HDAC4, 5, 7, 9; IIb: HDAC6, 10) およびClass IV (HDAC11) の3個のグループに分けることができる。さらに、Class III (SIRT1-7) の7個のHDACは、亜鉛 (zinc) の代わりにNAD⁺を補助因子として用いる (Bolden et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5 (9), 769-784)。

【0005】

30

様々なHDAC阻害剤が前臨床または臨床開発段階にあるが、現在までに非選択的HDAC阻害剤のみが抗癌剤として知られており、ボリノスタット (vorinostat, SAHA) およびロミデプシン (romidepsin, FK228) は皮膚T細胞リンパ腫 (cutaneous T-cell lymphoma) の治療剤として、パノビノスタット (panobinostat, LBH-589) は多発性骨髄腫 (multiple myeloma) の治療剤として承認を受けた。しかし、非選択的HDACs阻害剤の場合、一般に、高用量では無気力 (Fatigue) および吐き気 (Nausea) などの副作用をもたらすことが知られている (Piekarz et al., Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767)。かかる副作用はclass I HDACsの阻害に起因すると報告されており、かかる副作用などにより、非選択的HDACs阻害剤は抗癌剤以外の分野で薬物の開発に制限を受けてきた (Witt et al., Cancer Letters 277 (2009) 8, 21)。

40

【0006】

一方、選択的class II HDAC阻害の場合、class I HDAC阻害において現れていた毒性は見られないという報告があり、選択的HDAC阻害剤を開発する場合には、非選択的HDAC阻害による毒性などの副作用を解決できるところ、選択的HDAC阻害剤は、様々な疾患の効果的な治療剤として開発される可能性がある (Mattias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。

【0007】

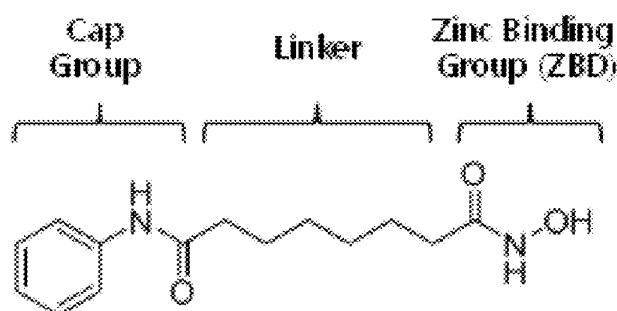
50

Class IIb HDACの一つであるHDAC6は、主に細胞質 (cytoplasm) に存在し、チューブリンタンパク質を含めて多数の非ヒストン (non-Histone) 基質 (HSP90、コルタクチン (cortactin) など) の脱アセチル化に関与すると知られている (Yao et al., Mol. Cell 2005、18、601-607)。HDAC6は2個の触媒ドメイン (catalytic domain) を有しており、C末端 (terminal) の亜鉛フィンガードメイン (zinc finger domain) はユビキチン化されたタンパク質 (ubiquitinated protein) と結合することができる。HDAC6は、多数の非ヒストンタンパク質を基質として有しているため、癌 (cancer)、炎症性 (inflammatory) 疾患、自己免疫 (autoimmune) 疾患、神経学的疾患 (neurological diseases) および神経変性疾患 (neurodegenerative disorders) などの様々な疾病において重要な役割をすることが知られている (Santo et al., Blood 2012 119:2579-2589; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013、16、72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011、304、1-8)。

【0008】

様々なHDAC阻害剤の共通的な構造的特徴は、以下のvorinostatの構造のようにキャップグループ (Cap group)、リンカー (linker) グループおよび亜鉛結合グループ (Zinc Binding Group、ZBG) からなっている。多くの研究者らは、キャップグループおよびリンカーグループの構造的変形を通じて、酵素に対する阻害活性および選択性に対して研究を行った。この中、亜鉛結合グループは、酵素阻害活性および選択性においてさらに重要な役割をすることが知られている (Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78:5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008、18、973-978)。

【化1】



【0009】

前記亜鉛結合グループの大部分は、ヒドロキサム酸 (hydroxamic acid) またはベンズアミド (benzamide) であり、このうち、ヒドロキサム酸誘導体は、強力なHDAC阻害効果を示すが、低い生体利用率 (bioavailability) および深刻なオフターゲット活性 (off-target activity) の問題を有している。ベンズアミドの場合は、アニリン (aniline) を含んでいるため、生体内で毒性代謝産物 (toxic metabolites) を生成するという問題がある (Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015、online publication)。

そこで、癌 (cancer)、炎症性 (inflammatory) 疾患、自己免疫 (autoimmune) 疾患、神経学的疾患 (neurological diseases) および神経変性疾患 (neurodegenerative disorders) などの治療のために、副作用のある非選択的阻害剤とは異なり、副作用がなく、且つ、

生体利用率が改善された、亜鉛結合グループを有する選択的HDAC6阻害剤の開発が必要な状態である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】国際公開特許公報WO 2011/091213号(2011.7.28公開)
:ACY-1215

国際公開特許公報WO 2011/011186号(2011.1.27公開):Tubastatin

国際公開特許公報WO 2013/052110号(2013.4.11公開):Sloan-K

10

国際公開特許公報WO 2013/041407号(2013.3.28公開):Cellzome

国際公開特許公報WO 2013/134467号(2013.9.12公開):Kozik

国際公開特許公報WO 2013/008162号(2013.1.17公開):Novartis

国際公開特許公報WO 2013/080120号(2013.6.6公開):Novartis

国際公開特許公報WO 2013/066835号(2013.5.10公開):Tempero

20

国際公開特許公報WO 2013/066838号(2013.5.10公開):Tempero

国際公開特許公報WO 2013/066833号(2013.5.10公開):Tempero

国際公開特許公報WO 2013/066839号(2013.5.10公開):Tempero

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、選択的HDAC6阻害活性を有する1,3,4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩を提供することにある。

30

【0012】

本発明の他の目的は、選択的HDAC6阻害活性を有する1,3,4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容される塩を含む薬剤学的組成物を提供することにある。

【0013】

本発明のまた他の目的は、その製造方法を提供することにある。

【0014】

本発明のまた他の目的は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経学的または神経変性疾患を含む、HDAC6活性と関連した疾患を予防または治療するための前記化合物を含む薬剤学的組成物を提供することにある。

40

【0015】

本発明のまた他の目的は、HDAC6活性と関連した疾患に対する予防または治療のためのその用途を提供することにある。

【0016】

本発明のまた他の目的は、HDAC6活性と関連した疾患に対する予防または治療用の薬剤を製造するためのその用途を提供することにある。

【0017】

本発明のまた他の目的は、前記化合物を含む薬剤学的組成物の治療学的に有効量の投与を含む、HDAC6活性と関連した疾患の治療方法を提供することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明者らは、ヒストン脱アセチル化酵素6（Histone deacetylase 6、HDAC6）阻害活性を有する1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物を見出し、それを、HDAC6活性関連疾患を予防または治療するのに用いることにより、本発明を完成した。

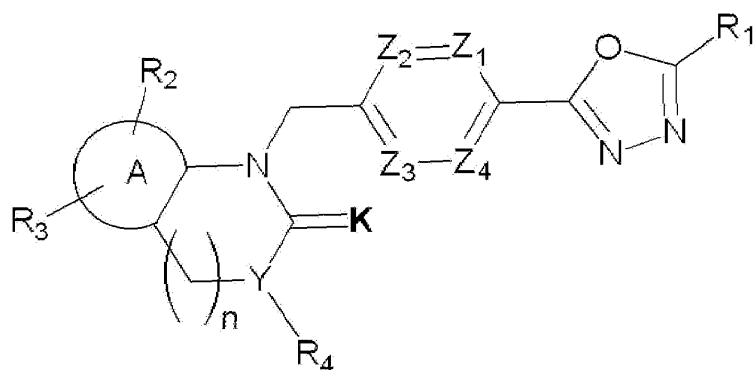
【0019】

<1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物>

本発明の1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、下記化学式Iで表される。

【化学式I】

【化2】



【0020】

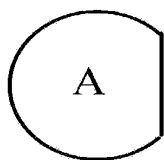
前記化学式I中、

Z₁～Z₄は各々独立にNまたはC R_aであり、ここで、R_aはH、X、C₁～C₄アルキルまたはO-(C₁～C₄アルキル)であり、C R_aが2以上である場合、R_aは互いに異なってもよく；

KはOまたはSであり；

R₁はC X₃またはC X₂Hであり；

【化3】



はC₆～C₁₂アリーレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアリーレンであり；

R₂およびR₃は各々独立にH、X、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₆～C₁₂アリール、C₂～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルケニル、N(R_b)(R_c)、NH-(C₁～C₄アルキル)-N(R_b)(R_c)、NH-O-(C₁～C₄アルキル)またはNHC(=O)-R₅であり、

ここで、C₁～C₄アルキル、C₆～C₁₂アリール、C₂～C₁₀ヘテロアリール、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルケニルまたはC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、各々独立にX、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、C₂～C₁₀ヘテロアリール、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₄アルキル)-(C₂～C₁₀ヘテロアリール)、(C₁～C₄アルキル)-(C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル)、(C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄アルキル)、(C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄ハロア

ルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-(C_1-C_4$ アルキル) $-(C_3-C_{10}$ ハロシクロアルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $S(O_2)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-N(R_b)(R_c)$ 、 $C(=O)-R_6$ 、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R_b)(R_c)$ 、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)O-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-C(=O)-R_7$ 、または $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

YはCH、N、OまたはSであり{ここで、YがOまたはSであれば、 R_4 は何でもない(null)}；

10

R_4 はH、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $C(=O)-R_9$ であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) $-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)の一つ以上のHは、各々独立にX、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-R_{11}$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)または $C(=O)-(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)で置換されてもよく；

20

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は各々独立にH、 C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R_b)(R_c)$ であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上のHは、各々独立に C_1-C_4 アルキル、Xまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

30

R_b および R_c は各々独立にH、 C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) $NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキル) $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール)、 $C(=O)-(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)または $C(=O)-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)であり；

Xはハロゲン原子であり、

nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である。

40

[0021]

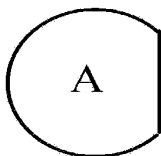
一実施形態において、前記化学式I中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立にNまたは CR_a であり、ここで、 R_a はH、X、 C_1-C_4 アルキルまたは $O-(C_1-C_4$ アルキル)であり、 CR_a が2以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

KはOまたはSであり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

【化 4】



は C_6-C_{12} アリーレンまたは C_2-C_{10} ヘテロアリーレンであり、

ここで、 C_2-C_{10} ヘテロアリーレンは少なくとも一つの N を含んでもよく；

R_2 および R_3 は各々独立に H、X、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)$ (R_c) または C_2-C_{10} ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_3-C_{10} \text{ ハロシクロアルキル})$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)-R_6$ 、 $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ または $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

Y は CH、N、O または S であり {ここで、Y が O または S であれば、 R_4 は何でもない (null)}；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ の一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R_b)$ (R_c)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)-R_{11}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 C_6-C_{12} アリール、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ または $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ で置換されてもよく；

R_6 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} は各々独立に C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり；

X はハロゲン原子であり、

n は 0、1、2 および 3 から選択されたいずれか一つの整数である。

【0022】

一実施形態において、前記化学式 I 中、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルは

10

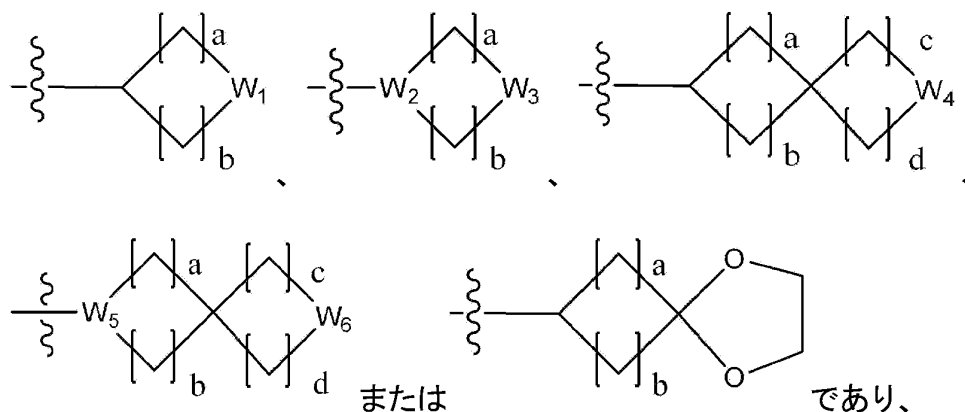
20

30

40

50

【化 5】



10

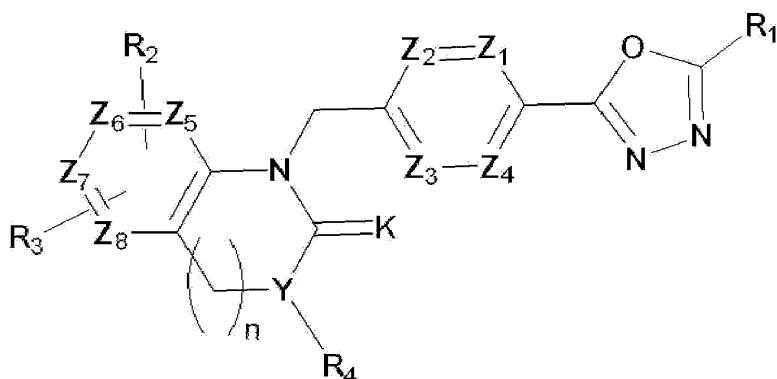
ここで、 $W_1 \sim W_6$ は各々独立に N、NH、O、S または SO_2 であり、 $a \sim d$ は各々独立に 1、2 または 3 の整数である。

【0023】

一実施形態において、前記化学式 I で表される化合物は、下記化学式 II で表される化合物を含んでもよい：

【化学式 II】

【化 6】



20

30

【0024】

前記化学式 II 中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立に N または CR_a であり、ここで、 R_a は H、X、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $O-(C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、 CR_a が 2 以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、CH または N であり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、CH および N を含むか、 CR_2 、 CR_3 および 2 個の N を含むか、または CR_2 、 CR_3 および 2 個の CH を含む；

K は O または S であり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立に H、X、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)(R_c)$ 、 $NH-(C_1 \sim C_4$ アルキル)- $N(R_b)(R_c)$ 、 $NH-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル) または $NHC(=O)-R_5$ であり、

40

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロ

50

アルキル、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_3-C_{10} \text{ ハロシクロアルキル})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)-N(R_b)(R_c)$ 、 $C(=O)-R_6$ 、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R_b)(R_c)$ 、 $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)O-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(=O)-R_7$ 、または $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

YはCH、N、OまたはSであり {ここで、YがOまたはSであれば、 R_4 は何でもない (null) } ；

R_4 はH、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_3-C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6-C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール}$ または $C(=O)-R_9$ であり、

ここで、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ または $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ の一つ以上のHは、各々独立にX、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R_b)(R_c)$ 、 $C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)-R_{11}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_6-C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ または $C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ で置換されてもよく；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は各々独立にH、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール}$ 、 $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_3-C_7 \text{ シクロアルキル}$ または $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R_b)(R_c)$ であり、

ここで、 $C_6-C_{12} \text{ アリール}$ または $C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール}$ の一つ以上のHは、各々独立に $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、X、または $C_1-C_4 \text{ ハロアルキル}$ で置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立にH、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_6-C_{12} \text{ アリール}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール}$ 、 $C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)-C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C(=O)-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリーール})$ 、 $C(=O)-(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ または $C(=O)-(C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル})$ であり；

Xはハロゲン原子であり、

nは0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である。

[0025]

一実施形態において、前記化学式II中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立にNまたは CR_a であり、ここで、 R_a はH、X、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ または $O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、 CR_a が2以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、CHまたはNであり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、CHおよびNを含むか、または CR_2 、 CR_3 および2個のCHを含み（但

10

20

30

40

50

し、 $Z_5 \sim Z_8$ が CR_2 、 CR_3 、 CH および N を含む場合、 Z_6 が N である)；

K は O または S であり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立に H 、 X 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)$ (R_c) または C_2-C_{10} ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール)、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_3-C_{10}$ ハロシクロアルキル)、 $S(O_2)$ - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)$ - R_6 、 O - $(C_1-C_4$ アルキル) または $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)$ - R_8 で置換されてもよく；

Y は CH 、 N 、 O または S であり {ここで、 Y が O または S であれば、 R_4 は何でもない ($null$)}；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) の一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 O - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R_b)$ (R_c)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)$ - R_{10} 、 $S(O_2)$ - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)$ - R_{11} 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - O - $(C_1-C_4$ アルキル)、 C_6-C_{12} アリール、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) または $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール) で置換されてもよく；

R_6 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} は各々独立に C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) - OH 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - O - $(C_1-C_4$ アルキル)、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは O - $(C_1-C_4$ アルキル) であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H 、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O)$ - $(C_1-C_4$ アルキル) であり；

X はハロゲン原子であり、

n は0、1、2および3から選択されたいずれか一つの整数である。

【0026】

一実施形態において、前記化学式ⅠⅠ中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立に N または CR_a であり、ここで、 R_a は H 、 X 、 C_1-C_4 アルキルまたは O - $(C_1-C_4$ アルキル) であり、 CR_a が2以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

$Z_5 \sim Z_8$ は各々独立に CR_2 、 CR_3 、 CH または N であり、この際、 $Z_5 \sim Z_8$ は CR_2 、 CR_3 、 CH および N を含むか、または CR_2 、 CR_3 および2個の CH を含み（但し、 $Z_5 \sim Z_8$ が CR_2 、 CR_3 、 CH および N を含む場合、 Z_6 が N である）；

K は O または S であり；

R_1 は CX_3 または CX_2H であり；

R_2 および R_3 は各々独立に H、X、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)$ (R_c) または C_2-C_{10} ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1-C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_3-C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_3-C_{10} \text{ ハロシクロアルキル})$ 、 $S(O_2) - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O) - R_6$ 、 $O - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ または $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - C(=O) - R_8$ で置換されてもよく；

Y は N、O または S であり {ここで、Y が O または S であれば、 R_4 は何でもない (null) }；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ の一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R_b)$ (R_c)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - C(=O) - R_{10}$ 、 $S(O_2) - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O) - R_{11}$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 C_6-C_{12} アリール、 $(C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロシクロアルキル})$ または $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - (C_2-C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ で置換されてもよく；

R_6 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} は各々独立に C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $O - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O) - (C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり；

X はハロゲン原子であり、

n は 0、1、2 および 3 から選択されたいずれか一つの整数である。

【0027】

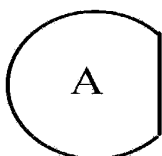
一実施形態において、前記化学式 I 中、

$Z_1 \sim Z_4$ は各々独立に N または CR_a であり、ここで、 R_a は H または X であり、 CR_a が 2 以上である場合、 R_a は互いに異なってもよく；

K は O であり；

R_1 は CF_3 または CF_2H であり；

【化 7】



10

20

30

40

50

はフェニレンまたはピリジニレンであり、

R_2 および R_3 は各々独立に H 、 X 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、 $N(R_b)$ (R_c) または C_2-C_5 ヘテロアリールであり、

ここで、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_5 ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルケニルまたは C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの一つ以上の H は、各々独立に X 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール)、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_1-C_4$ ハロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_3-C_{10}$ ハロシクロアルキル)、 $S(O_2)$ - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-R_6$ 、 $O-(C_1-C_4$ アルキル) または $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)-R_8$ で置換されてもよく；

Y は N 、 O または S であり {ここで、 Y が O または S であれば、 R_4 は何でもなし ($null$)}；

R_4 は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) であり、

ここで、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルまたは $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) の一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R_b)$ (R_c)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C(=O)-R_{10}$ 、 $S(O_2)$ - $(C_1-C_4$ アルキル)、 $C(=O)-R_{11}$ 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_6-C_{12} アリール、 $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) または $(C_1-C_4$ アルキル) - $(C_2-C_{10}$ ヘテロアリール) で置換されてもよく；

R_6 は C_1-C_4 アルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル) または $(C_1-C_4$ アルキル) - OH であり；

R_8 は $O-(C_1-C_4$ アルキル) であり；

R_{10} は C_1-C_4 アルキルであり；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 $(C_1-C_4$ アルキル) - OH 、 $(C_1-C_4$ アルキル) - $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、 C_2-C_{10} ヘテロアリールまたは $O-(C_1-C_4$ アルキル) であり、ここで、 C_6-C_{12} アリールまたは C_2-C_{10} ヘテロアリールの一つ以上の H は、各々独立に C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルで置換されてもよく；

R_b および R_c は各々独立に H 、 C_1-C_4 アルキルまたは $C(=O)-(C_1-C_4$ アルキル) であり；

X は F 、 Cl または Br であり；

n は 0 または 1 である。

【発明の効果】

【0028】

本発明の前記化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、HDA C 6 阻害活性を有するだけでなく、HDA C 6 を選択的に阻害することができるため、HDA C 6 活性関連疾患に対する予防または治療効果が顕著に優れる。

【0029】

また、本発明の選択的 HDA C 6 阻害活性を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、癌、炎症性疾患、自己

免疫疾患、神経学的または神経変性疾患などのH D A C 6活性と関連した疾患を予防または治療するのに有用に利用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本出願で用いられた用語は、単に特定の実施形態を説明するために用いられたものであって、本発明を限定しようとするものではない。単数の表現は、文脈上、明らかに他を意味しない限り、複数の表現を含む。本出願における「含む」または「有する」などの用語は、明細書上に記載された特徴、ステップ、構造またはこれらを組み合わせたものが存在することを指定しようとするものであって、一つまたはそれ以上の他の特徴、ステップ、構造またはこれらを組み合わせたものの存在または付加可能性を予め排除しないものと理解しなければならない。

10

【0031】

他の定義がなければ、技術的または科学的な用語を含めてここで使用される全ての用語は、本発明が属する技術分野における通常の知識を有する者により一般的に理解されるものと同一の意味を有する。一般的に使用される辞書に定義されている用語は、関連技術の文脈上の意味と一致する意味を有するものと解釈されなければならない、本出願において明らかに定義しない限り、理想的または過度に形式的な意味に解釈されない。

【0032】

本発明において、用語「置換された」は、主鎖の一つ以上の炭素上の水素を代替する置換基を有する部分を示す。「置換」、「～で置換されてもよい」または「～で置換された」は、かかる置換が置換された原子および置換体の許容される価（*valency*）に従い、置換により安定した化合物、例えば、再配列、環化、除去などにより自然的に変形されない化合物を誘導するという暗黙的条件を含むものと定義する。

20

【0033】

本発明において、「 C_{x-y} 」は、炭素数を x 個ないし y 個を有することを意味する。

【0034】

本発明において、「アルキル」は、直鎖（*linear*）飽和炭化水素基または分岐鎖（*branched*）飽和炭化水素基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチルなどを含む。

30

【0035】

本発明において、「ハロアルキル」は、上記で定義されたアルキルにおいて少なくとも1個以上の水素がF、Cl、BrまたはIのハロゲン原子で置換された官能基を意味する。

【0036】

本発明において、「アルキレン」は、上記のように定義されたアルキル基から誘導された2価の官能基を意味する。

【0037】

本発明において、「アリール」は、一環芳香族または多環芳香族と、一環または多環の芳香族に飽和炭化水素環が融合した構造も含む。アリールは、フェニル、ビフェニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、アントラセニル、フェナントレニル、ピレニルなどを含む。

40

【0038】

本発明において、「ヘテロアリール」は、上記で定義されたアリールにおいて少なくとも1個以上の炭素原子が窒素（N）、酸素（O）または硫黄（S）で置換された一環または多環の複素環を意味する。ヘテロアリールは、ピリジニル、チオフェニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピロリル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソキノリニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンズイミダゾ

50

リル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、プリニル、インドリジニル、クロマニル、クロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニルなどを含み、これに限定されるものではない。

【0039】

本発明において、「シクロアルキル」は、明示された数の炭素原子を一般に有する飽和炭化水素環を意味し、飽和炭化水素環は、一環および多環、2個以上の環が一つ以上の炭素原子を共有している環構造（例えば、スピロ環、架橋環など）をいずれも含む意味である。シクロアルキルは、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、テトラヒドロナフタレニルなどを含み、これに限定されるものではない。

【0040】

本発明において、「ハロシクロアルキル」は、上記で定義されたシクロアルキルにおいて少なくとも1個以上の水素がF、Cl、BrまたはIのハロゲン原子で置換された官能基を意味する。

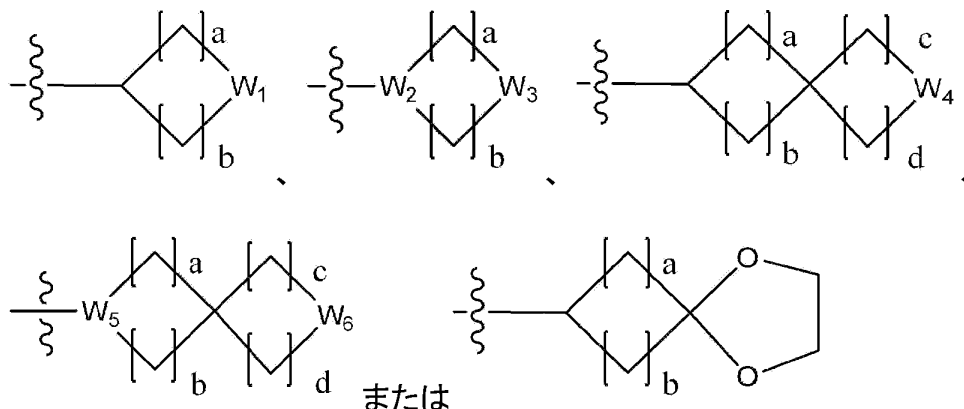
【0041】

本発明において、「ヘテロシクロアルキル」は、窒素（N）、酸素（O）および硫黄（S）から独立に選択された1～4個のヘテロ原子を含有する飽和の一環および多環の複素環、2個以上の環が一つ以上の炭素原子を共有している環構造（例えば、スピロ環、架橋環など）を含む。

【0042】

本発明におけるヘテロシクロアルキルは、

【化8】



を含むことができる。ここで、 $W_1 \sim W_6$ は各々独立にN、NH、O、Sまたは SO_2 であり、 $a \sim d$ は各々独立に1、2または3の整数である。

【0043】

本発明におけるヘテロシクロアルキルの具体的な例としては、オキシラニル、オキセタニル、モルホリニル、チエタニル、アゼチジン、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキソド、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカニルなどが挙げられ、特にこれに限定されるものではない。

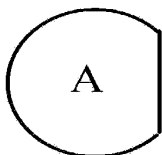
【0044】

本発明において、「ヘテロシクロアルケニル」は、窒素（N）、酸素（O）および硫黄（S）から独立に選択された1～4個のヘテロ原子を含有する一環および多環の複素環のうち一つ以上の炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含む構造を意味する。ヘテロシクロアルケニルは、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオフェニルなどを含み、これに限定されるものではない。

【 0 0 4 5 】

本発明において、

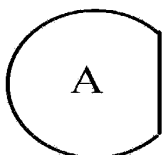
【化 9】



は他の環と2個の炭素原子を共有して融合した構造を示すものであって、共有／融合した2個の炭素原子は連続して配列された2個を意味する。

10

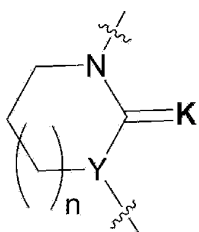
【化 1 0】



の「アリーレン」はフェニレン、ナフタレニレンなどを意味し、「ヘテロアリーレン」は前記アリーレンにおいて少なくとも1以上のヘテロ原子、例えば、N、OまたはSを含むピリジレン、ピリジレンなどを意味する。この際、前記アリーレンおよび前記ヘテロアリーレンは、他の環（化学式ⅠのYを含む環、

20

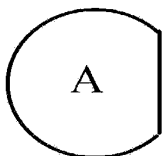
【化 1 1】



30

で表される構造）と2個の炭素原子を共有して融合し、この際のアリーレンまたはヘテロアリーレンの共有して融合した2個の炭素原子は、他の環（化学式ⅠのYを含む環）を構成する炭素原子のうち連続して配列された2個である。一例として、

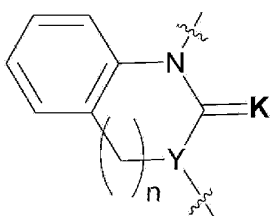
【化 1 2】



40

がフェニレンである場合、化学式Ⅰは

【化 1 3】



50

構造を含むことができる。

【0046】

本発明において、「立体異性体」は、ジアステレオマー (diastereomer) および光学異性体 (enantiomer) を含むものであり、光学異性体は、鏡像異性体だけでなく、鏡像異性体の混合物およびラセミ体まで全てを含む。

【0047】

本発明において、「薬剤学的に許容可能な塩」は、医薬業界で通常用いられる塩を意味し、例えば、カルシウム、カリウム、ナトリウム、マグネシウムなどから製造された無機イオン塩；塩酸、硝酸、リン酸、臭素酸、ヨウ素酸、過塩素酸、硫酸、ヨウ化水素酸などから製造された無機酸塩；酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、カルボン酸、バニリン酸などから製造された有機酸塩；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などから製造されたスルホン酸塩；グリシン、アルギニン、リジンなどから製造されたアミノ酸塩；およびトリメチルアミン、トリエチルアミン、アンモニア、ピリジン、ピコリンなどから製造されたアミン塩などが挙げられるが、列挙されたこれらの塩によって、本発明で意味する塩の種類が限定されるものではない。

【0048】

本発明において、好ましい塩は、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、臭素酸塩、マレイン酸塩または酒石酸塩を含むことができる。

【0049】

<1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物を含む組成物、その用途およびそれを用いた治療方法>

本発明は、前記化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩を有効成分として含む薬剤学的組成物を提供する。

【0050】

本発明は、下記化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩を有効成分として含む、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 媒介疾患の予防または治療用の薬剤学的組成物を提供する。好ましくは、HDAC 6 活性関連疾患の予防または治療用の薬剤学的組成物を提供する。前記化学式 I は上記で定義したとおりである。

【0051】

本発明の薬剤学的組成物は、HDAC 6 を選択的に阻害することにより、HDAC 6 活性と関連した疾患の予防または治療に顕著な効果を示す。

【0052】

HDAC 6 活性と関連した疾患は、プリオン病のような感染性疾患；良性腫瘍（例えば、骨髄異形成症候群）または悪性腫瘍（例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、白血病、肺癌、大腸癌、結腸癌、前立腺癌、尿路上皮細胞癌、乳癌、黒色腫、皮膚癌、肝臓癌、脳癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、頭頸部癌、口腔癌または神経膠腫）のような新生物 (neoplasm)；ウィルソン病、アミロイド症または糖尿病のような内分泌、栄養および代謝疾患；うつ病またはレット症候群などのような精神および行動障害；中枢神経系性萎縮（例えば、ハンチントン病、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、脊髄小脳失調症 (SCA)）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、運動障害（例えば、パーキンソン病）、神経障害（例えば、遺伝性神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病）、散発性神経障害、炎症性神経障害、薬物誘発性神経障害）、運動神経疾患（例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)）、または中枢神経系脱髄疾患（例えば、多発性硬化症 (MS)）などのような神経疾患；ブドウ膜炎のような眼および付属器の疾患；心房細動または脳卒中などのような循環器疾患；喘息のような呼吸器疾患；アルコール性肝疾患、炎症性腸疾患、クローン病

10

20

30

40

50

または潰瘍性腸疾患などのような消化器疾患；乾癬のような皮膚および皮下組織疾患；リウマチ性関節炎、骨関節炎または全身性紅斑性狼瘡（SLE）などのような筋骨格系および結合組織疾患；または常染色体優性多発性嚢胞腎のような先天奇形、変形および染色体異常を含み、この他にもヒストン脱アセチル化酵素の異常な機能と関連した症状または疾患を含む。

【0053】

前記薬剤学的に許容可能な塩は、上記の本発明の1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物の薬剤学的に許容される塩において説明したとおりである。

【0054】

本発明の薬剤学的組成物は、投与のために前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の他に、薬剤学的に許容可能な担体を1種以上さらに含むことができる。薬剤学的に許容可能な担体は、食塩水、滅菌水、リンガー液、緩衝食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノールおよびこれらの成分のうち1成分以上を混合して用いることができ、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤などの他の通常の添加剤を添加することができる。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤および潤滑剤を付加的に添加し、水溶液、懸濁液、乳濁液などのような注射剤形、丸薬、カプセル、顆粒または錠剤に製剤化することができる。したがって、本発明の組成物は、パッチ剤、液剤、丸薬、カプセル、顆粒、錠剤、坐剤などであってもよい。これらの製剤は、当分野で製剤化に用いられる通常の方法またはRemington's Pharmaceutical Science（最近版）、Mack Publishing Company、Easton PAに開示されている方法により製造することができ、各疾患に応じてまたは成分に応じて様々な製剤に製剤化することができる。

【0055】

本発明の組成物は、目的とする方法に応じて経口投与または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、腹腔内または局所に適用）することができ、投与量は、患者の体重、年齢、性別、健康状態、食餌、投与時間、投与方法、排泄率および疾患の重症度などに応じてその範囲が様々である。本発明の1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の1日投与量は約1~1000mg/kgであり、好ましくは5~100mg/kgであり、1日に1回~数回に分けて投与することができる。

【0056】

本発明の前記薬剤学的組成物は、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の他に、同一または類似した薬効を示す有効成分を1種以上さらに含むことができる。

【0057】

本発明は、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の治療学的に有効な量の投与を含む、ヒストン脱アセチル化酵素6（HDAC6）活性関連疾患を予防または治療する方法を提供する。

【0058】

本発明で用いられる「治療学的に有効な量」という用語は、HDAC6活性関連疾患の予防または治療に有効な、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の量を示す。

【0059】

また、本発明は、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩を、ヒトを含む哺乳類に投与して選択的にHDAC6を阻害する方法を提供する。

【0060】

本発明のHDAC6活性関連疾患の予防または治療方法は、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩を投与するこ

10

20

30

40

50

とにより、兆候の発現前に疾病そのものを取り扱うだけでなく、その兆候を阻害または回避することを含む。疾患の管理において、特定の活性成分の予防的または治療学的用量は、疾病または状態の本性（nature）と深刻度、および活性成分が投与される経路に応じて様々である。用量および用量の頻度は、個別患者の年齢、体重および反応に応じて様々である。好適な用量・用法は、かかる因子を当然考慮する、当該分野の通常の知識を有する者によって容易に選択できるものである。また、本発明のHDAC6活性関連疾患の予防または治療方法は、前記化学式Iで表される化合物と共に、疾患の治療に役立つ更なる活性剤の治療学的に有効な量の投与をさらに含むことができ、更なる活性剤は、前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩と共に相乗効果または補助効果を示すことができる。

10

【0061】

また、本発明は、HDAC6活性関連疾患を予防または治療するための前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の用途を提供しようとする。HDAC6活性関連疾患を予防または治療するための前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、許容される補助剤、希釈剤、担体などと混合することができ、その他の活性剤と共に複合剤として製造されて活性成分の相乗作用を有することができる。

【0062】

また、本発明は、HDAC6活性関連疾患の治療用薬剤を製造するための前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の用途を提供しようとする。薬剤を製造するための前記1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、許容される補助剤、希釈剤、担体などと混合することができ、その他の活性剤と共に複合剤として製造されて活性成分の相乗作用を有することができる。

20

【0063】

本発明の用途、組成物、治療方法で言及された事項は、互いに矛盾しない限り、同様に適用される。

【0064】

一実施形態において、本発明の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体、その薬剤学的に許容可能な塩は、以下の表1に示す化合物を含む：

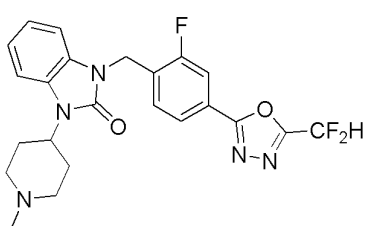
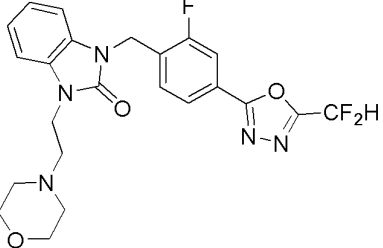
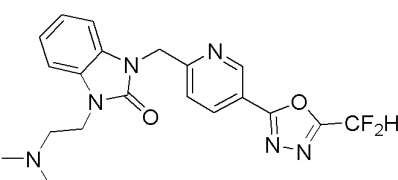
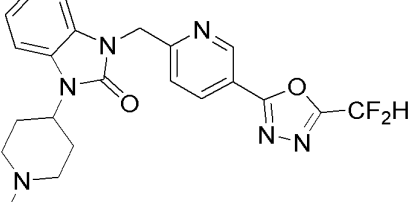
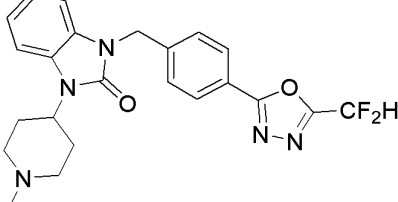
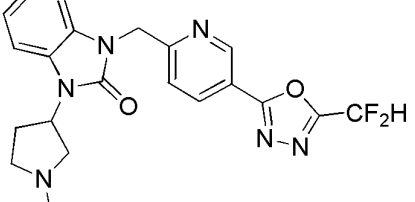
30

【0065】

40

50

【表 1 - 1】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

【0067】

10

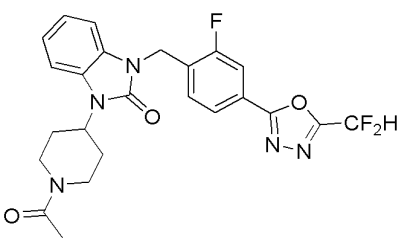
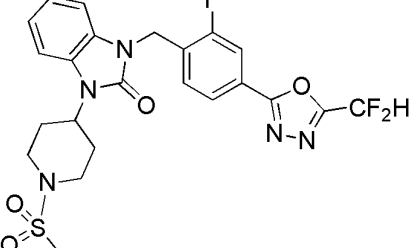
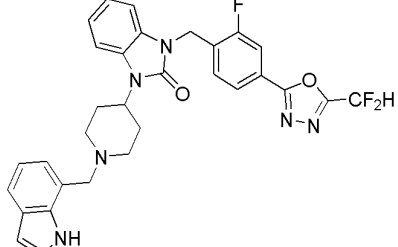
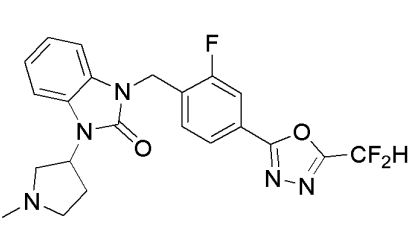
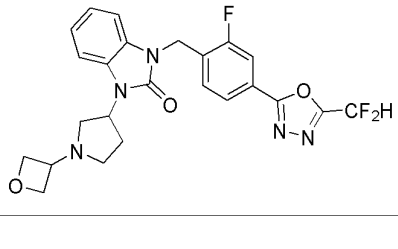
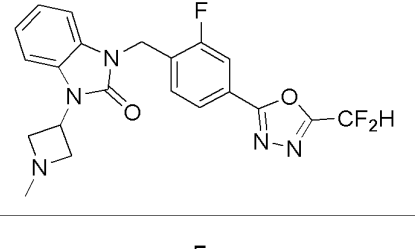
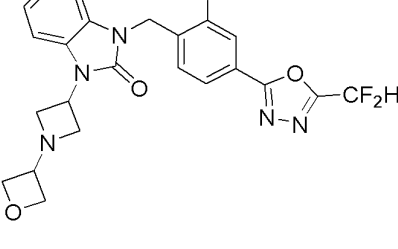
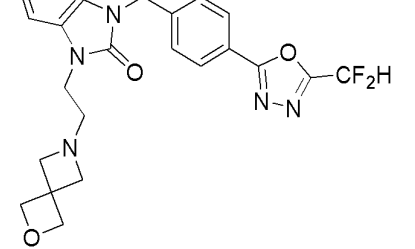
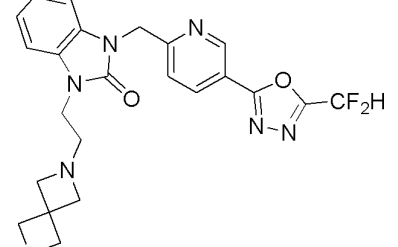
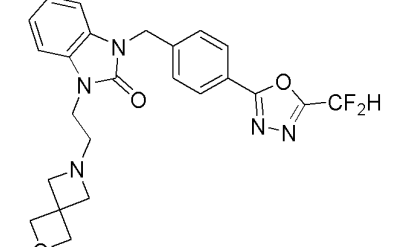
20

30

40

50

【表 1 - 3】

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

【0068】

10

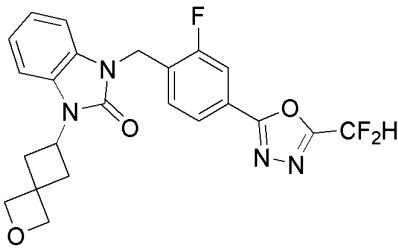
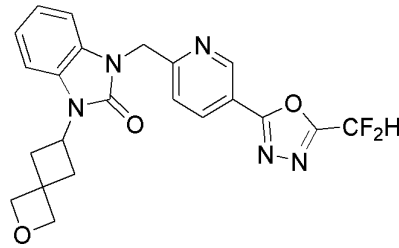
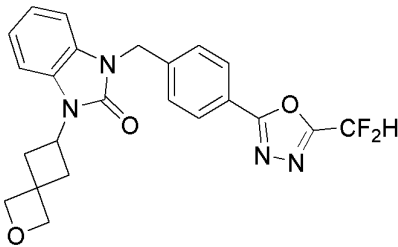
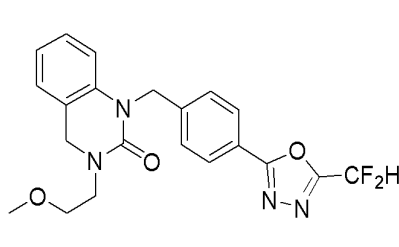
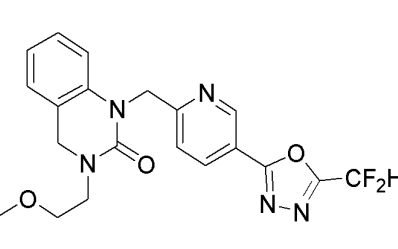
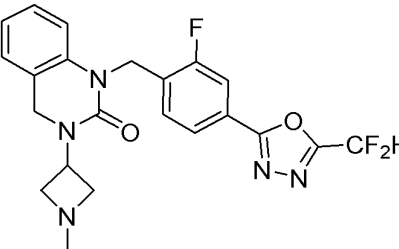
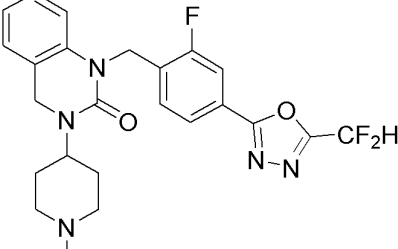
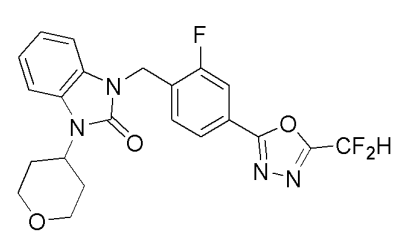
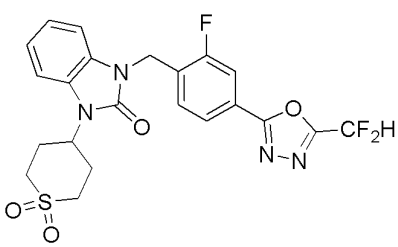
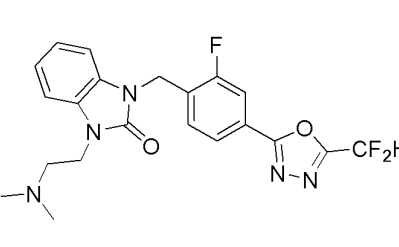
20

30

40

50

【表 1 - 4】

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

【0069】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

【0070】

10

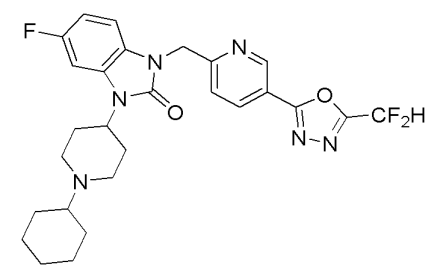
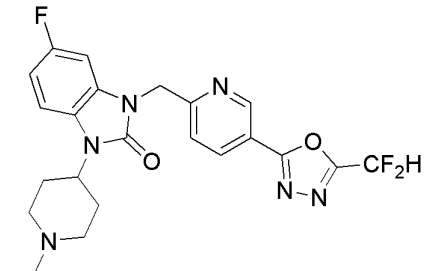
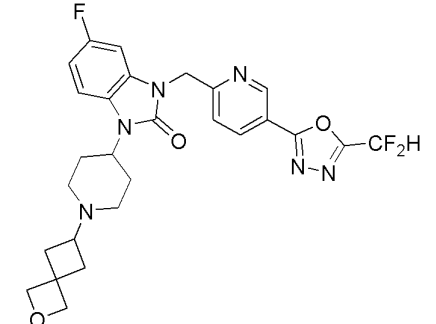
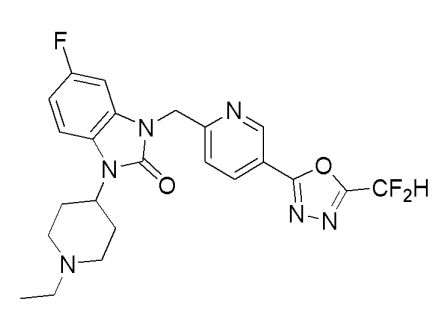
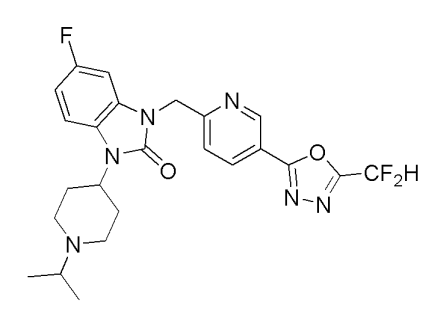
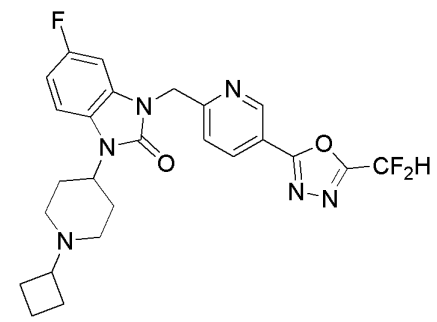
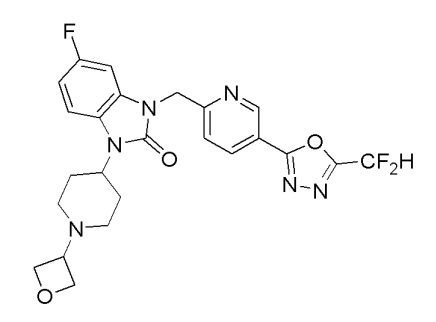
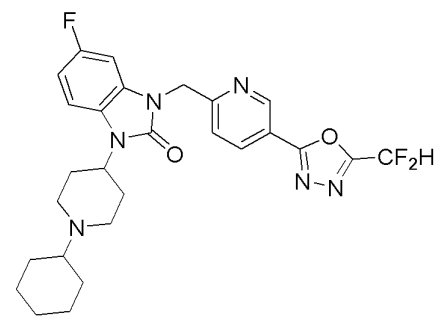
20

30

40

50

【表 1 - 6】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

10

20

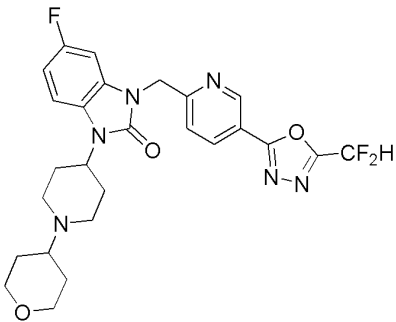
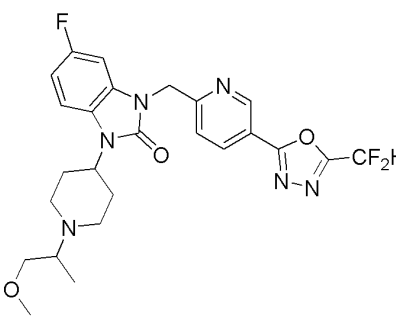
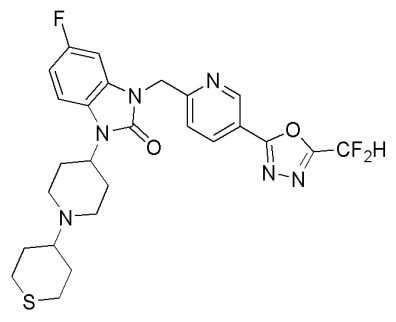
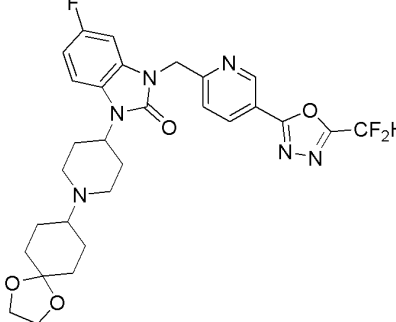
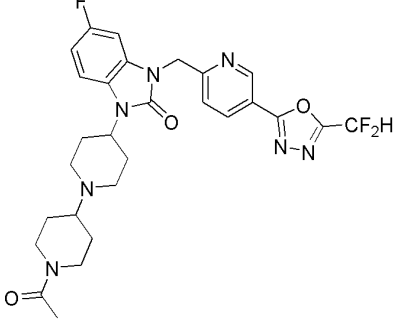
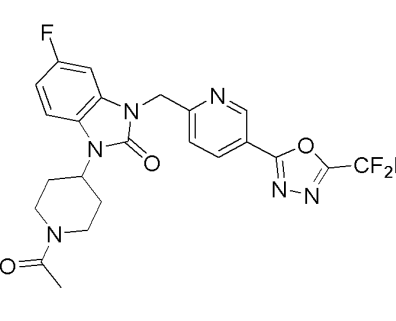
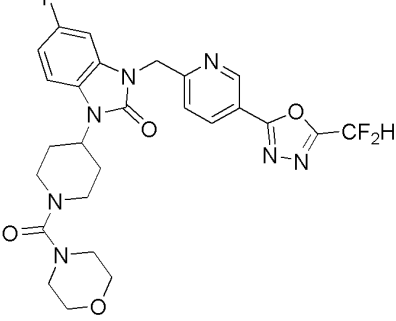
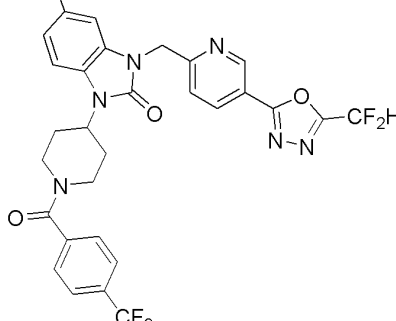
30

【 0 0 7 1 】

40

50

【表 1 - 7】

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

【0072】

10

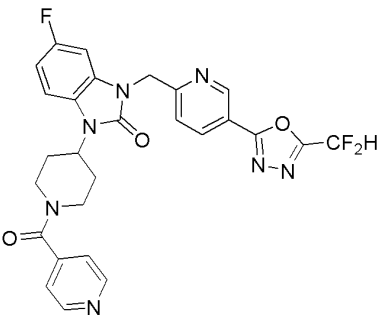
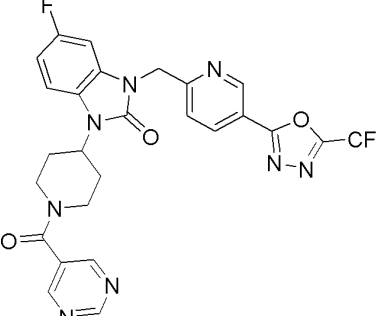
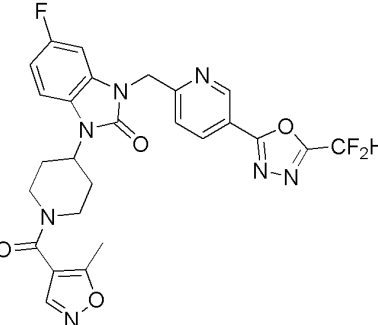
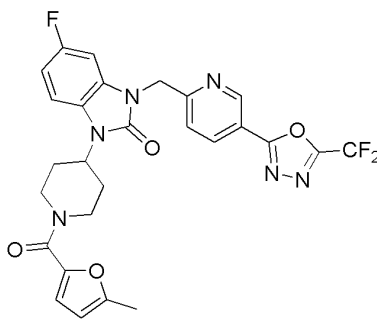
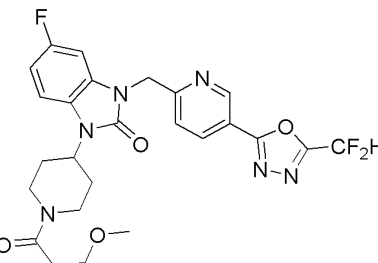
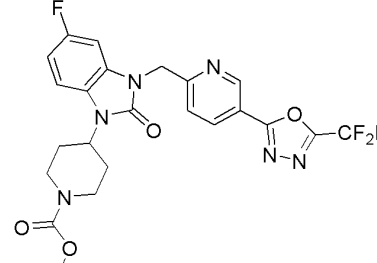
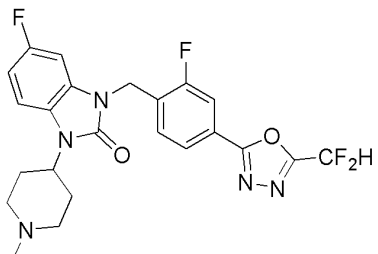
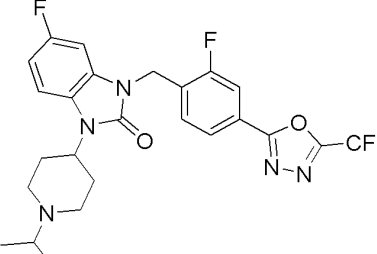
20

30

40

50

【表 1 - 8】

63		64		10
65		66		20
67		68		30
69		70		40

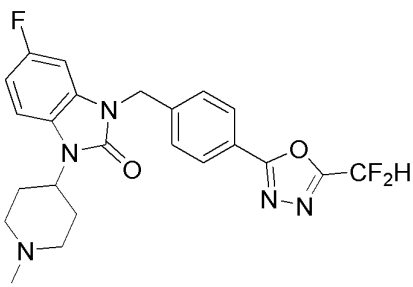
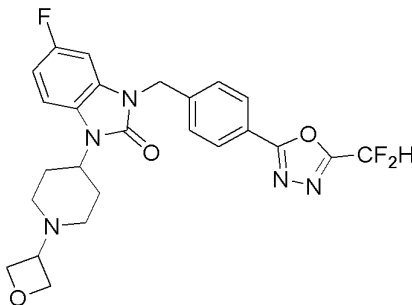
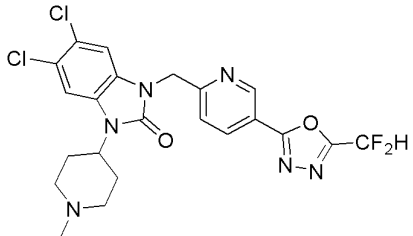
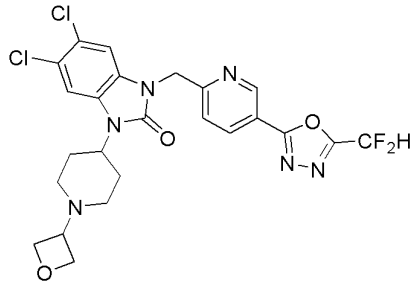
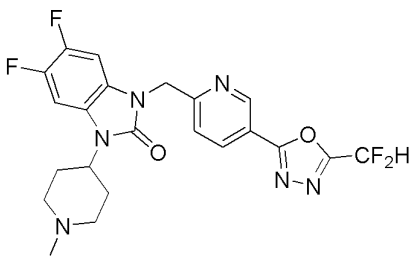
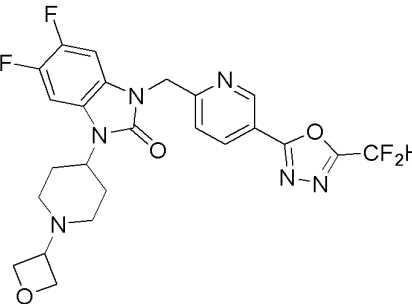
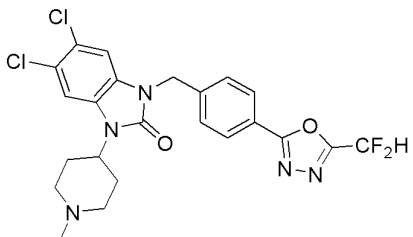
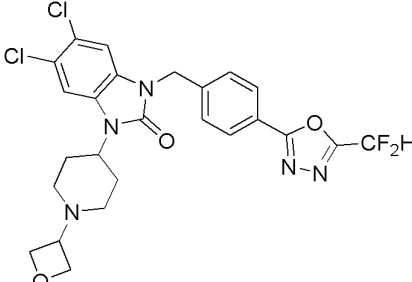
【0073】

【表 1 - 9】

7 1		7 2	
7 3		7 4	
7 5		7 6	
7 7		7 8	

【 0 0 7 4】

【表 1 - 10】

79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

【0075】

10

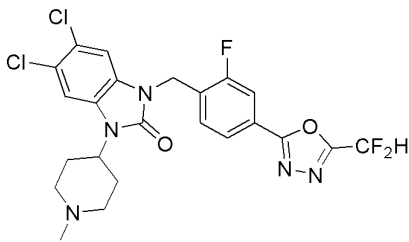
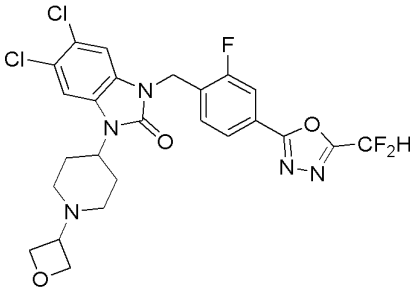
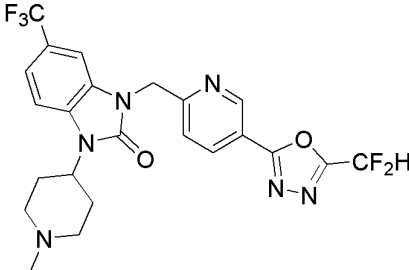
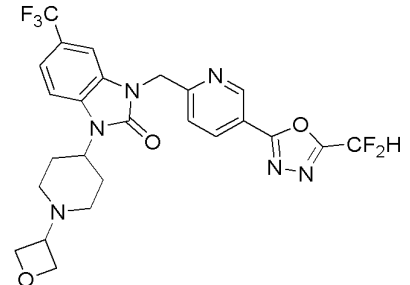
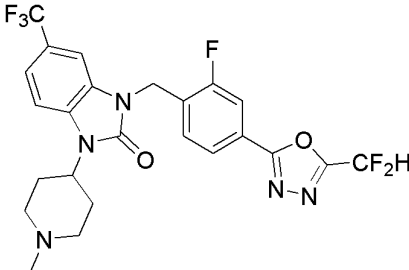
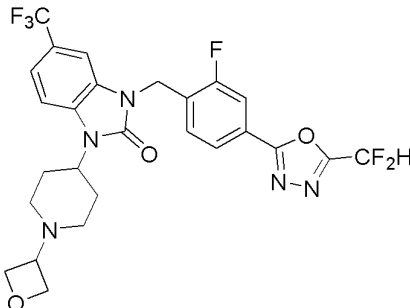
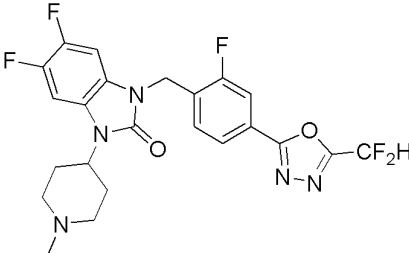
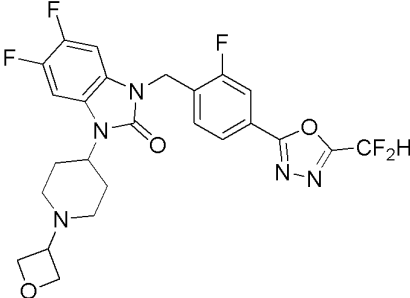
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

【0076】

10

20

30

40

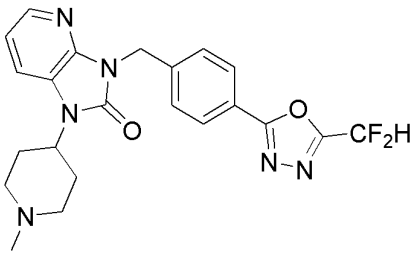
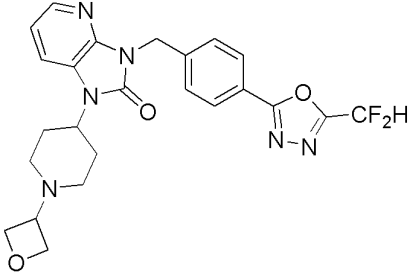
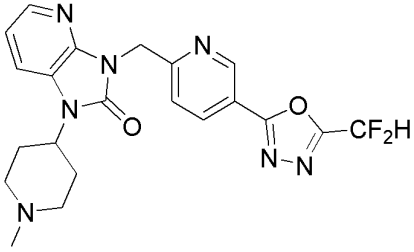
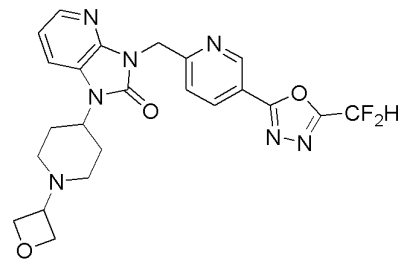
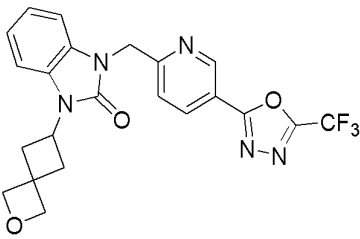
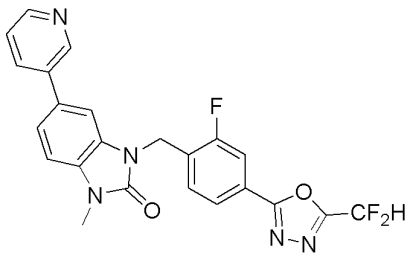
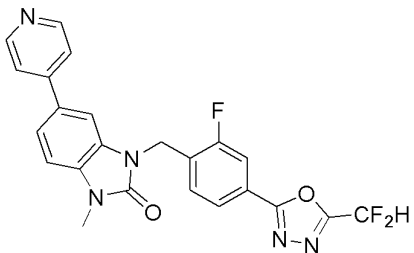
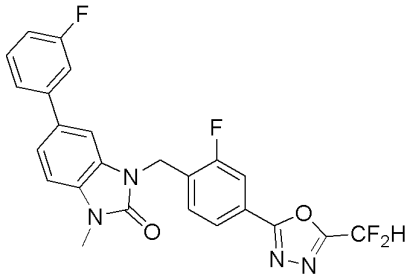
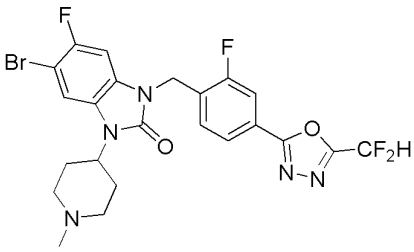
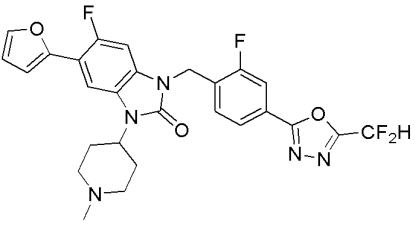
50

【表 1 - 1 2】

95		96		10
97		98		
99		100		20
101		102		30
103		104		40

【0077】

【表 1 - 13】

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

【0078】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

1 1 5		1 1 6	
1 1 7		1 1 8	
1 1 9		1 2 0	
1 2 1		1 2 2	

【 0 0 7 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

1 2 3		1 2 4	
1 2 5		1 2 6	
1 2 7		1 2 8	
1 2 9		1 3 0	

【0080】

10

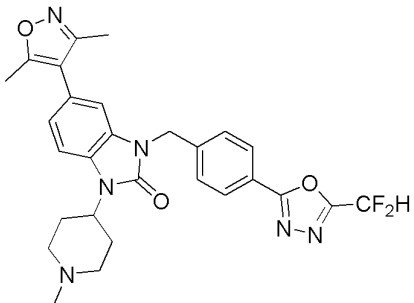
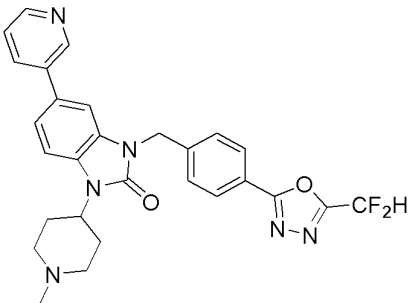
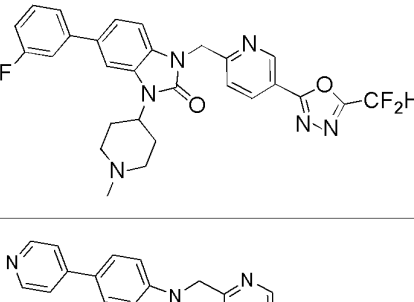
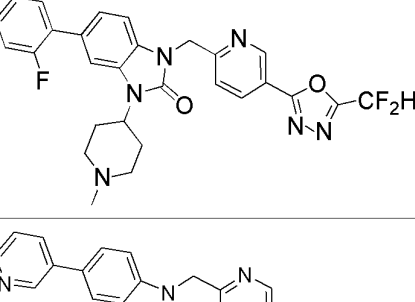
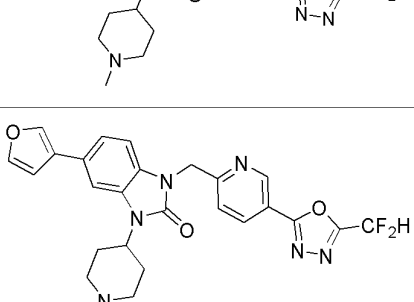
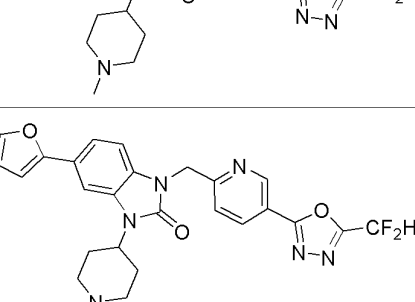
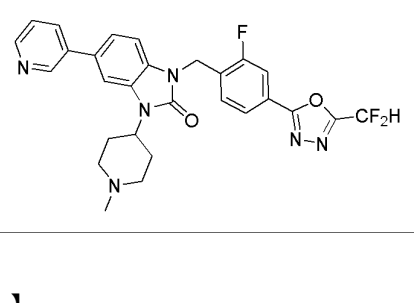
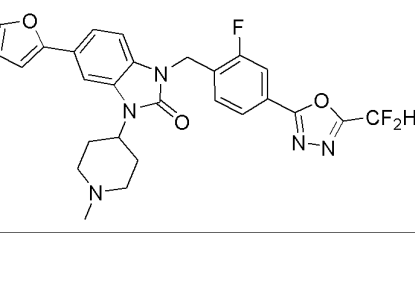
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

1 3 1		1 3 2		10
1 3 3		1 3 4		
1 3 5		1 3 6		20
1 3 7		1 3 8		
1 3 9		1 4 0		30

【 0 0 8 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

1 4 1		1 4 2	
1 4 3		1 4 4	
1 4 5		1 4 6	
1 4 7		1 4 8	
1 4 9		1 5 0	

【0 0 8 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

【0083】

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

【0084】

10

20

30

40

50

【表 1-20】

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

10

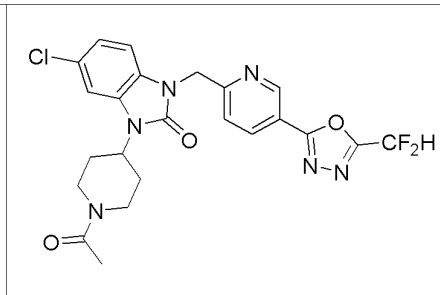
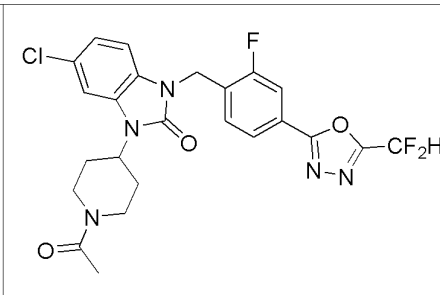
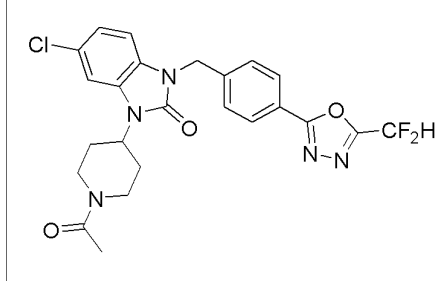
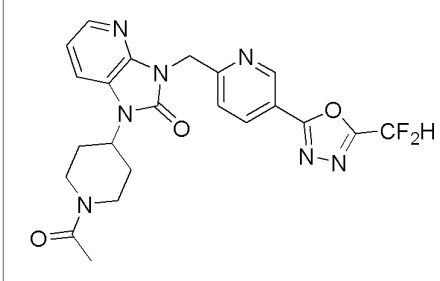
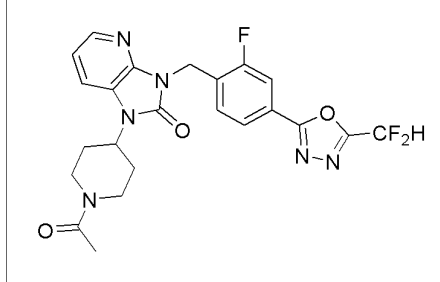
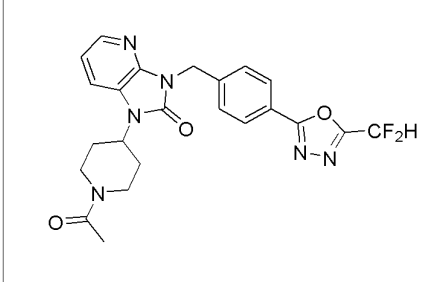
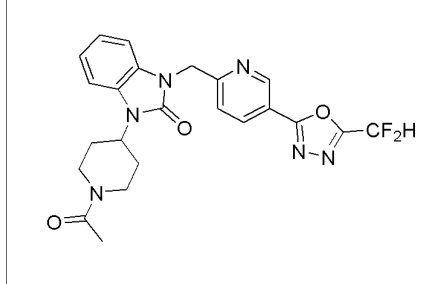
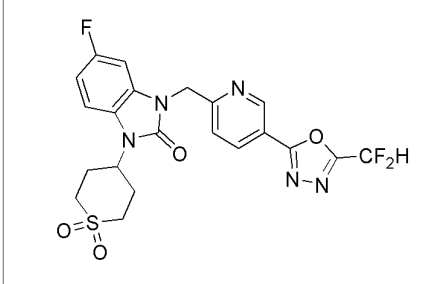
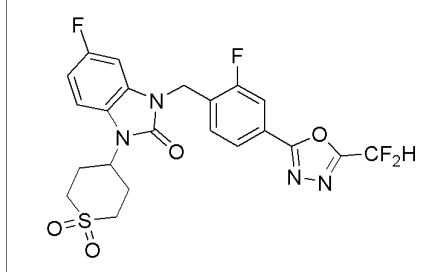
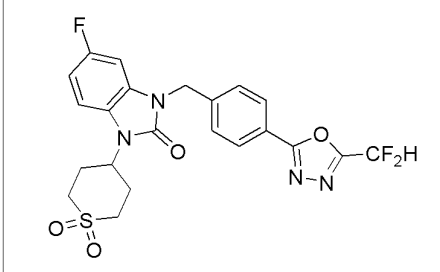
20

30

40

50

【表 1-21】

181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

【 0 0 8 6 】

【表 1 - 2 2】

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

【0087】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

【0088】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

2 1 1		2 1 2	
2 1 3		2 1 4	
2 1 5		2 1 6	
2 1 7		2 1 8	
2 1 9		2 2 0	
2 2 1		2 2 2	

【 0 0 8 9】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 1-26】

2 3 3		2 3 4	
2 3 5		2 3 6	
2 3 7		2 3 8	
2 3 9		2 4 0	

10

20

30

【 0 0 9 1 】

40

50

【表 1-27】

2 4 1		2 4 2	
2 4 3		2 4 4	
2 4 5		2 4 6	
2 4 7		2 4 8	
2 4 9		2 5 0	

10

20

30

40

【 0 0 9 2 】

【表 1 - 2 8】

2 5 1		2 5 2	
2 5 3		2 5 4	
2 5 5		2 5 6	
2 5 7		2 5 8	
2 5 9		2 6 0	
2 6 1		2 6 2	

【 0 0 9 3】

10

20

30

40

50

10

30

40

【表 1-30】

275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	

10

20

30

【 0 0 9 5 】

40

【表 1-31】

289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	

10

20

30

【 0 0 9 6 】

40

50

【表 1 - 3 2】

301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	

【0097】

10

20

30

40

50

10

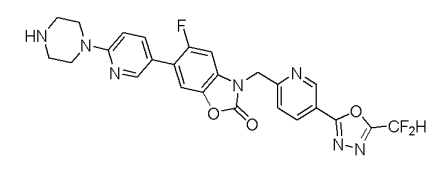
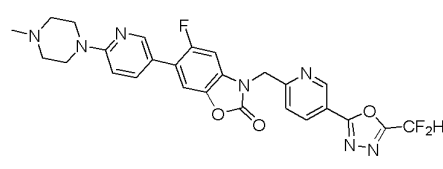
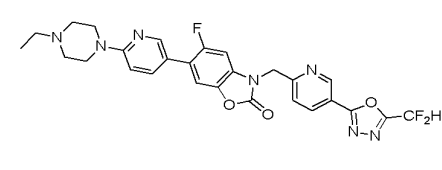
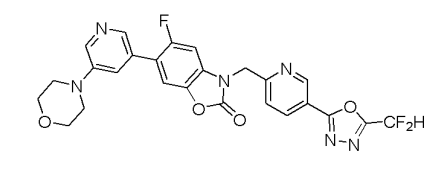
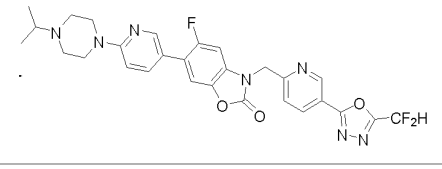
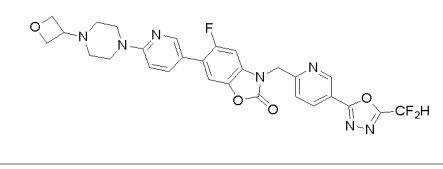
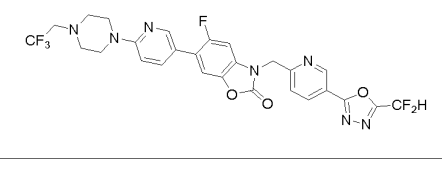
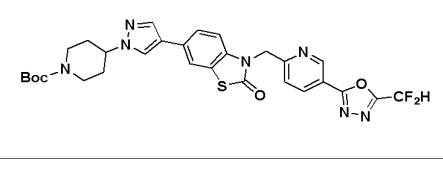
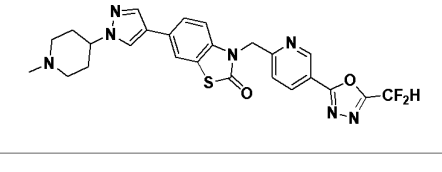
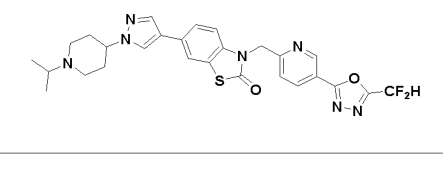
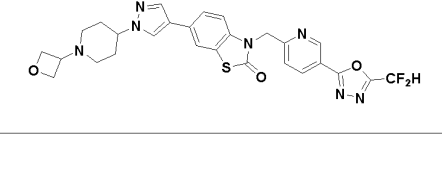
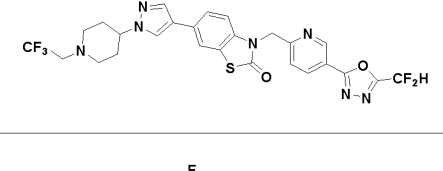
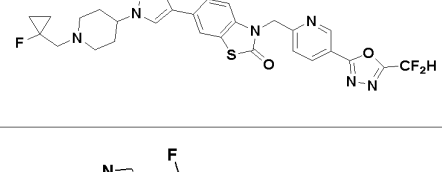
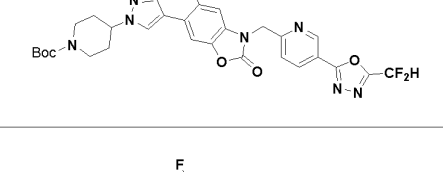
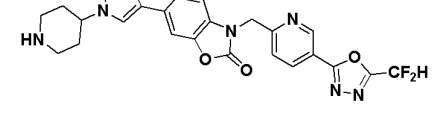
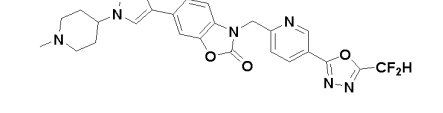
20

30

40

【 0 0 9 8 】

【表 1-35】

345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 3 6】

361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

10

20

【0101】

<1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物の製造方法>

本発明は、化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。

【0102】

化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物、その立体異性体またはその薬剤学的に許容可能な塩の好ましい製造方法は反応式 1 ~ 反応式 17 のとおりであり、当業者にとって自明なレベルに変形された製造方法もこれに含まれる。

【0103】

【反応式 1】 ~ 【反応式 17】 の各々において、「A」はアリーレンとしてフェニレンであってもよいが、特にこれに制限されるものではなく、「A」はヘテロアリーレンであってもよい。また、【反応式 1】 ~ 【反応式 17】 において、R₁ ~ R₅、Z₁ ~ Z₄、a、b および X の各々は化学式 I で定義したものと実質的に同様であり、L₃ は C₁ - 4 アルキレンを示す。【反応式 1】 ~ 【反応式 17】 において、「Halo」は F、Cl、Br または I のハロゲン原子を意味する。また、【反応式 1】 ~ 【反応式 17】 において、「PG」は、保護基 (Protecting Group) を意味し、tert-ブチルオキシカルボニル (tert-Butyloxycarbonyl, Boc) またはベンジルオキシカルボニル (benzyloxycarbonyl, Cbz) などが挙げられる。さらに、【反応式 1】 ~ 【反応式 17】 において、「X₁」は O または S を意味する。

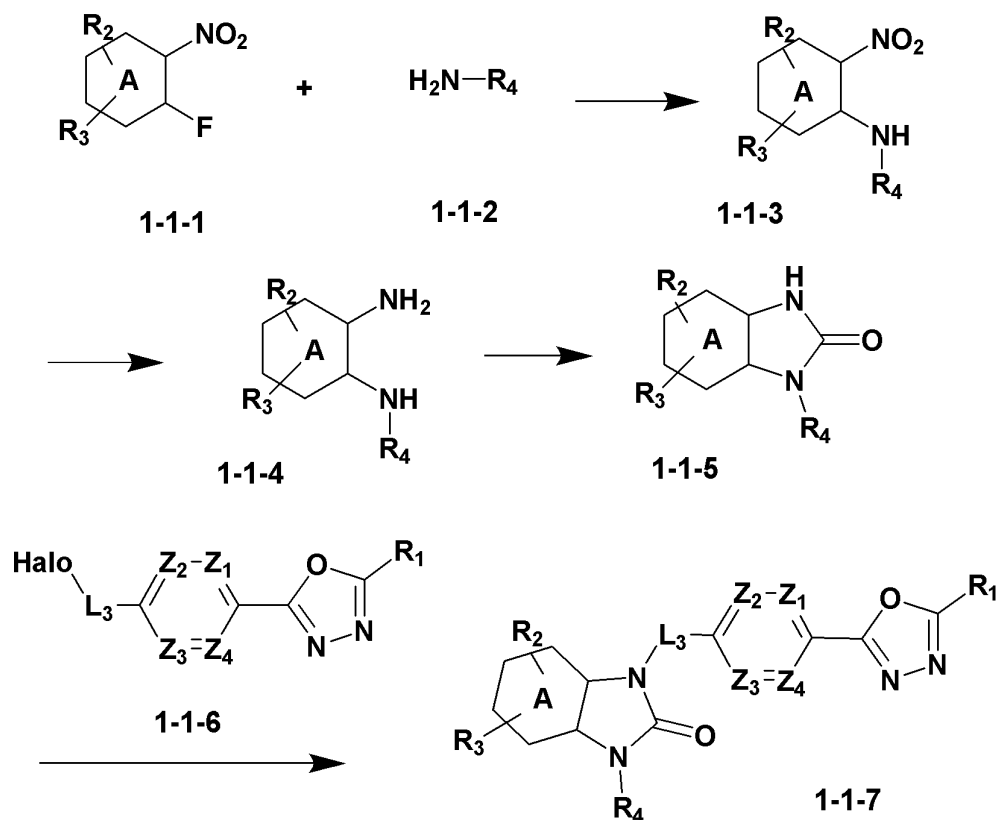
30

40

【反応式 1】

50

【化 1 4】



10

20

【0104】

前記【反応式 1】は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-1-1 の化合物を化学式 1-1-2 の化合物と反応させて製造した化学式 1-1-3 の化合物を用いて化学式 1-1-4 の化合物を製造した後、化学式 1-1-4 の化合物の環化反応により化学式 1-1-5 の化合物を製造する。その後、化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-1-7 の化合物を製造することができる。

30

【0105】

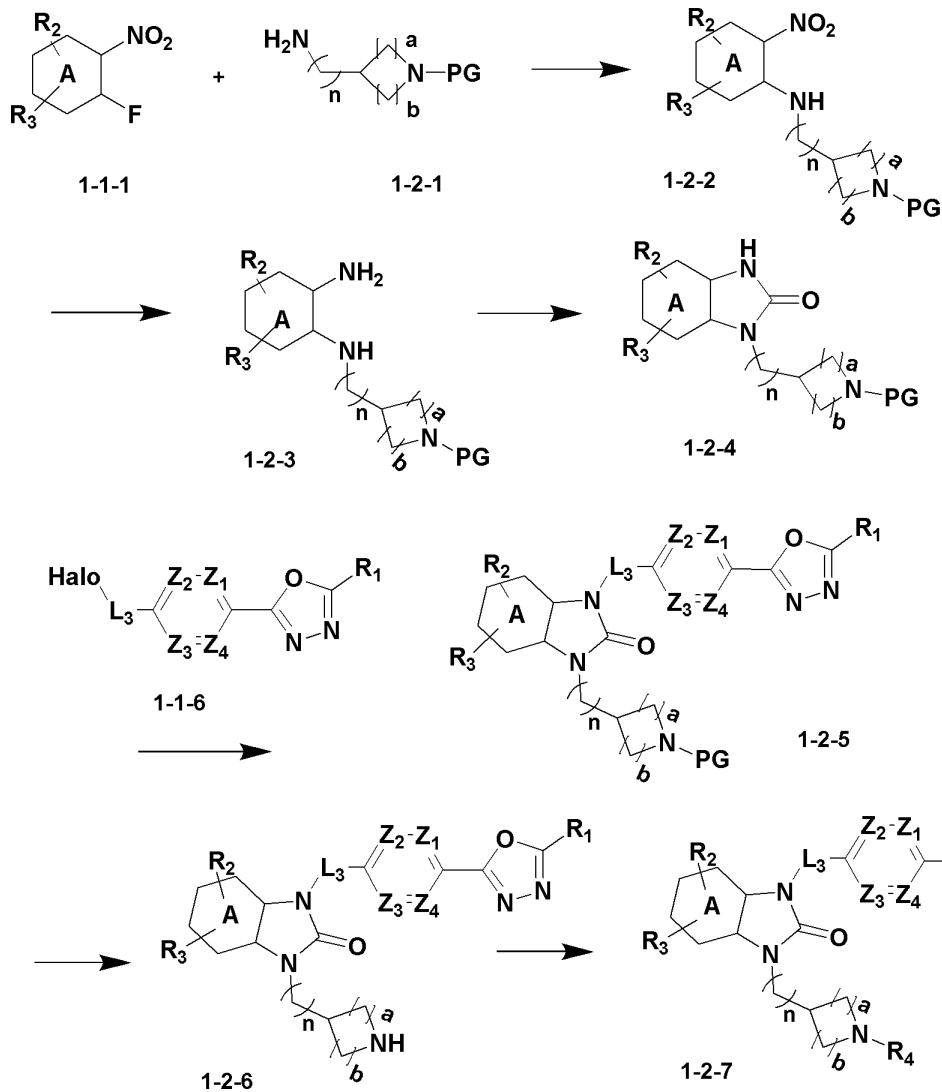
本発明において、前記反応式 1 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 2、3、11～13、24～26、34～37、142～144、147 および 148 などが挙げられる。

【反応式 2】

40

50

【化 1 5】



10

20

30

【0106】

前記〔反応式 2〕は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-1-1 の化合物と化学式 1-2-1 の化合物との置換反応により化学式 1-2-2 の化合物を製造した後、還元反応により化学式 1-2-3 の化合物を製造する。その後、化学式 1-2-3 の化合物を環化反応により化学式 1-2-4 の化合物を製造した後、化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-2-5 の化合物を製造する。化学式 1-2-5 の化合物の保護基を除去して化学式 1-2-6 の化合物を製造した後、置換反応、還元的アミノ化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-2-7 の化合物を製造する。

40

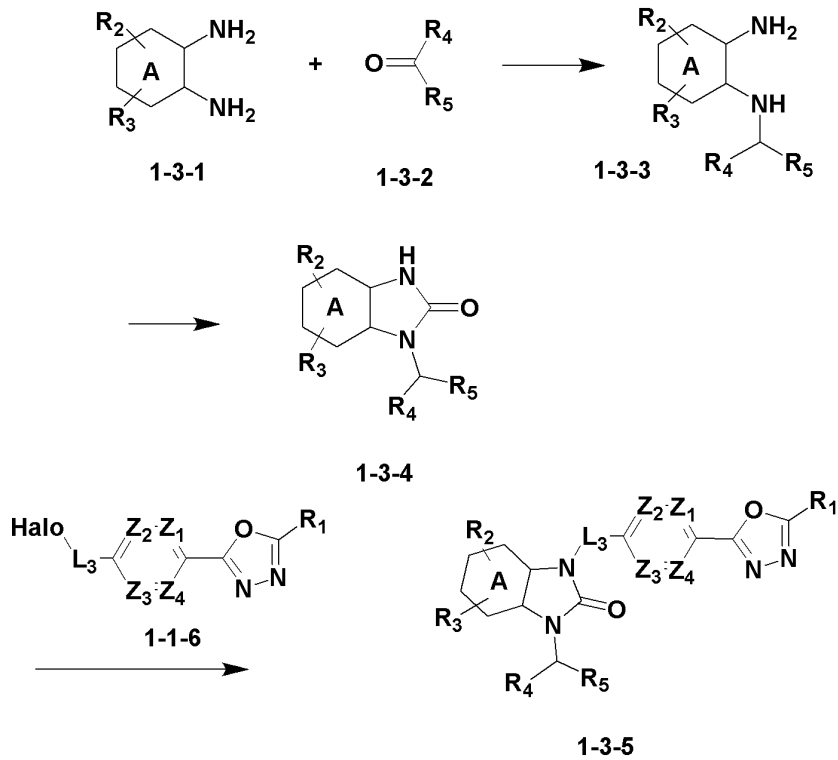
【0107】

本発明において、前記反応式 2 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 40～77、79～108、113、125、132、141、149、172～176、180～186、191～196、200～206、213～216、232～236、243、271、301 および 302 などが挙げられる。

〔反応式 3〕

50

【化 1 6】



【 0 1 0 8】

前記【反応式 3】は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-3-1 の化合物と化学式 1-3-2 の化合物との還元的アミン化反応により化学式 1-3-3 の化合物を製造した後、環化反応により化学式 1-3-4 の化合物を製造する。その後、化学式 1-3-4 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-3-5 の化合物を製造する。

【 0 1 0 9】

本発明において、前記反応式 3 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 27、28、29、109、188、189 および 190 などが挙げられる。

【反応式 4】

10

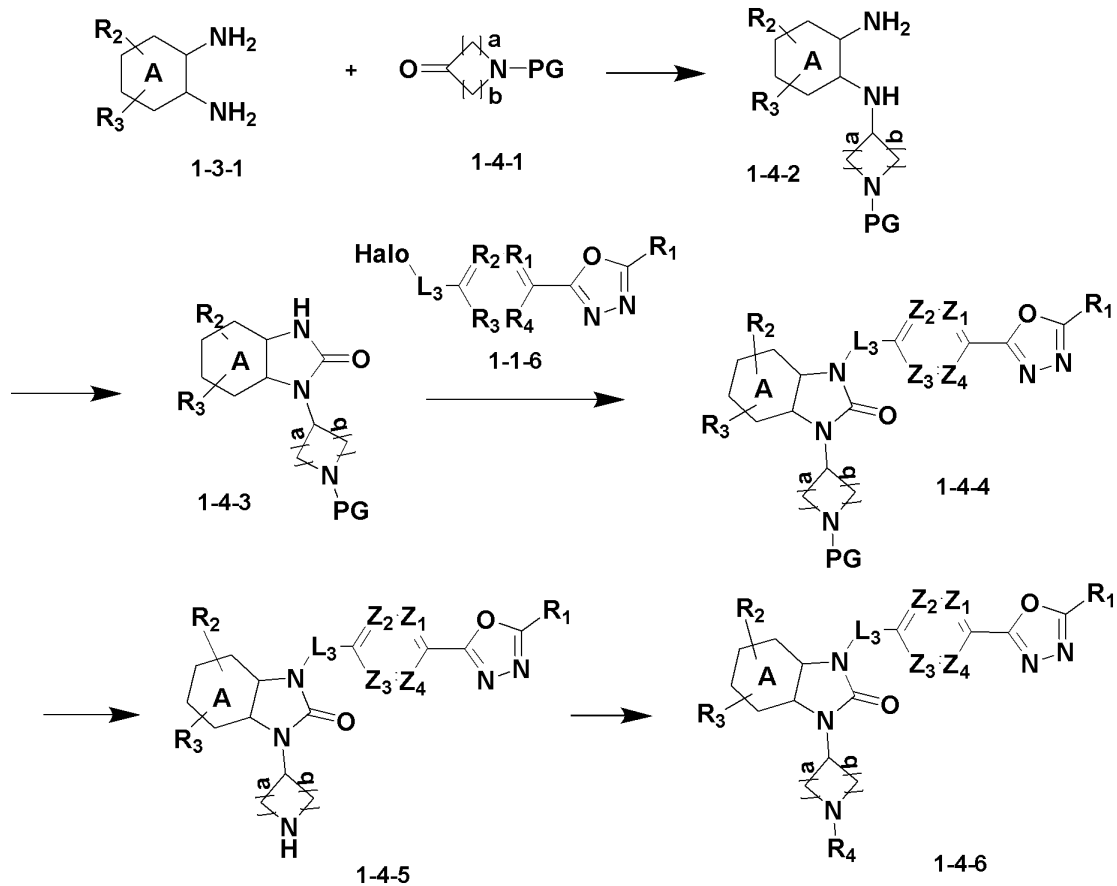
20

30

40

50

【化 17】



10

20

【0110】

前記【反応式 4】は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-3-1 の化合物と化学式 1-4-1 の化合物との還元的アミン化反応により化学式 1-4-2 の化合物を製造した後、環化反応により化学式 1-4-3 の化合物を製造する。その後、化学式 1-4-3 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-4-4 の化合物を製造する。化学式 1-4-4 の化合物の保護基を除去して化学式 1-4-5 の化合物を製造した後、置換反応、還元的アミノ化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-4-6 の化合物を製造する。

30

【0111】

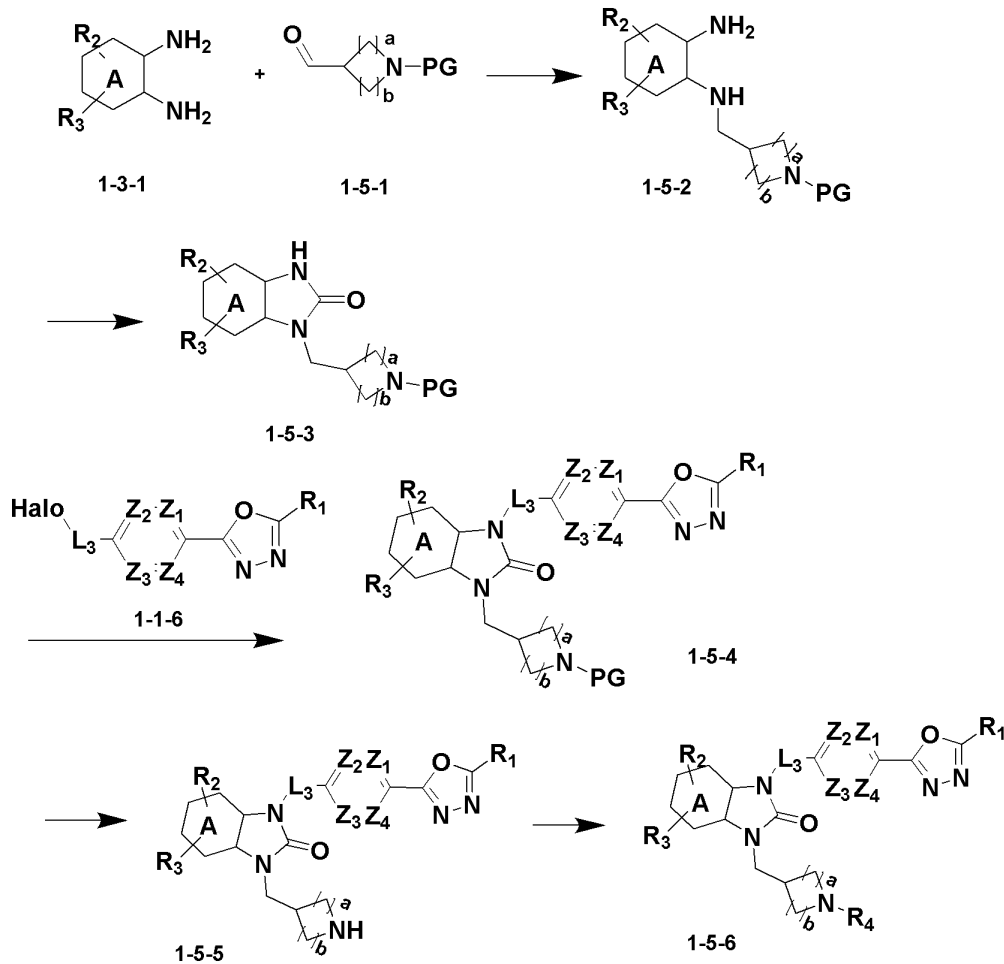
本発明において、前記反応式 4 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 1、4~7、14~23、78 および 187 などが挙げられる。

【反応式 5】

40

50

【化 1 8】



【 0 1 1 2】

前記【反応式 5】は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-3-1 の化合物と化学式 1-5-1 の化合物との還元的アミン化反応により化学式 1-5-2 の化合物を製造した後、環化反応により化学式 1-5-3 の化合物を製造する。その後、化学式 1-5-3 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-5-4 の化合物を製造する。化学式 1-5-4 の化合物の保護基を除去して化学式 1-5-5 の化合物を製造した後、置換反応、還元的アミノ化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-5-6 の化合物を製造する。

【 0 1 1 3】

本発明において、前記反応式 5 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 10、38 および 39 などが挙げられる。

【反応式 6】

10

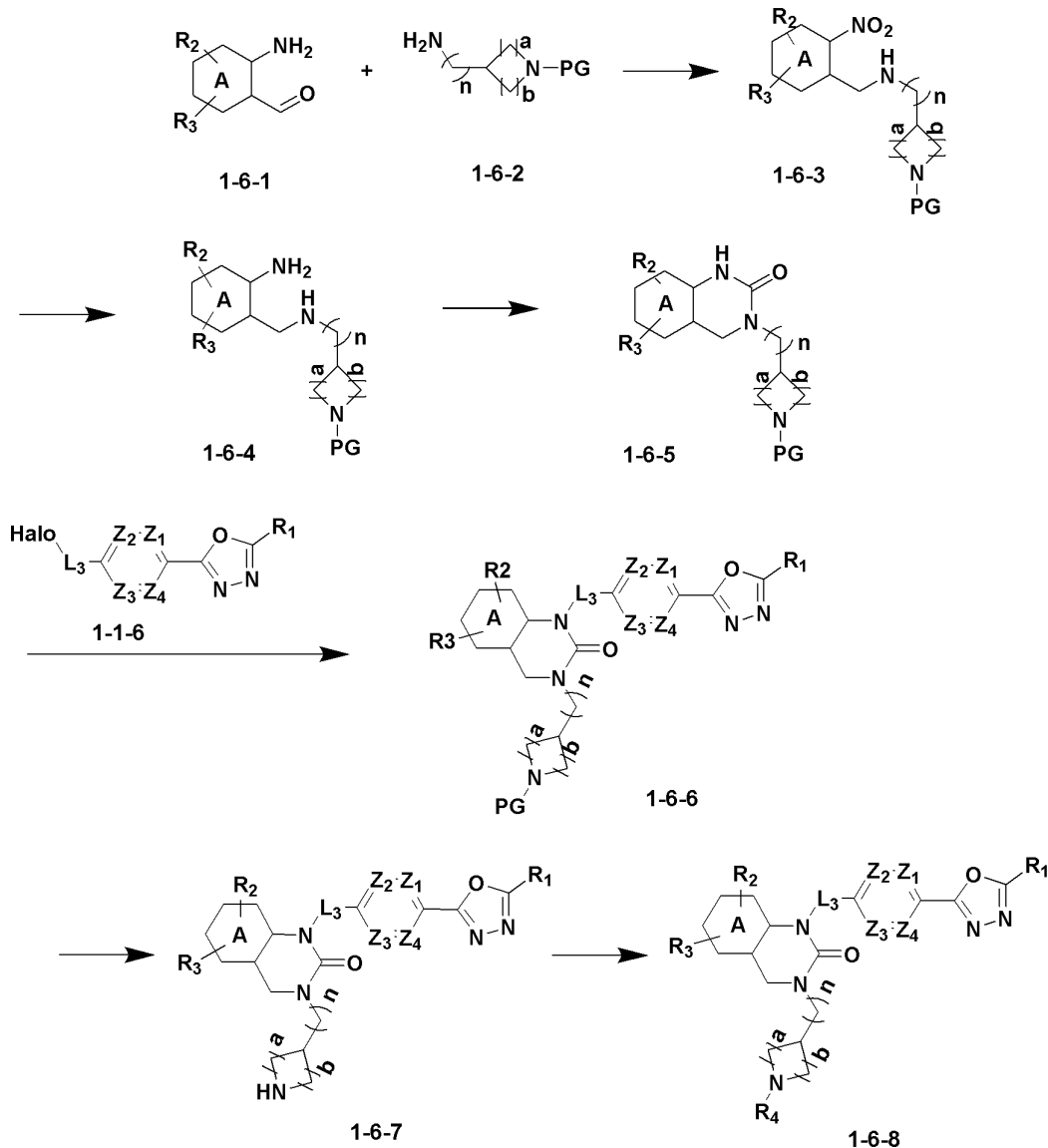
20

30

40

50

【化 1 9】



【0114】

前記〔反応式 6〕は、3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン構造を有する 1,3,4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-6-1 の化合物と化学式 1-6-2 の化合物との還元的アミン化反応により化学式 1-6-3 の化合物を製造した後、還元反応により化学式 1-6-4 の化合物を製造する。その後、環化反応により化学式 1-6-5 の化合物を製造した後、化学式 1-6-5 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-6-6 の化合物を製造する。化学式 1-6-6 の化合物の保護基を除去して化学式 1-6-7 の化合物を製造した後、置換反応、還元的アミノ化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-6-8 の化合物を製造する。

【0115】

本発明において、前記反応式 6 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 8、9、32 および 33 などが挙げられる。

〔反応式 7〕

10

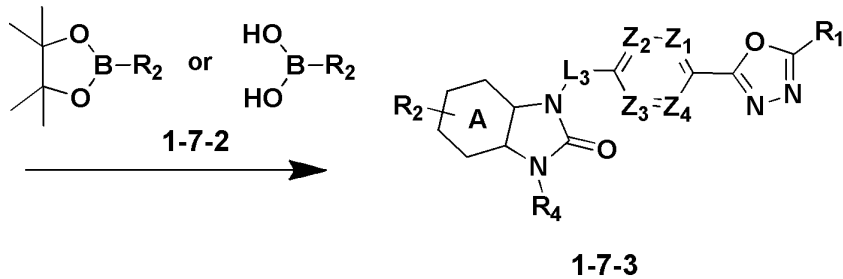
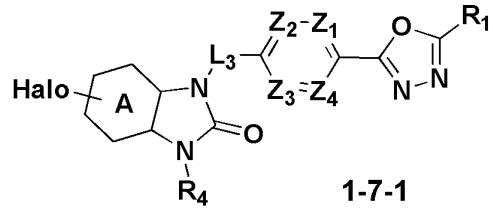
20

30

40

50

【化 2 0】



10

【0116】

前記〔反応式 7〕は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-7-1 の化合物と化学式 1-7-2 の化合物との C-C カップリング (Suzuki reaction) により化学式 1-7-3 の化合物を製造する。

20

【0117】

本発明において、前記反応式 7 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 110~124、126~131、133~140、145、146、150~155、159~170、177、178、208~212、217~227、239~244、247~259、267~270、272~283、286~300、304~306、310~312、326、327、332、333、340 および 341 などが挙げられる。

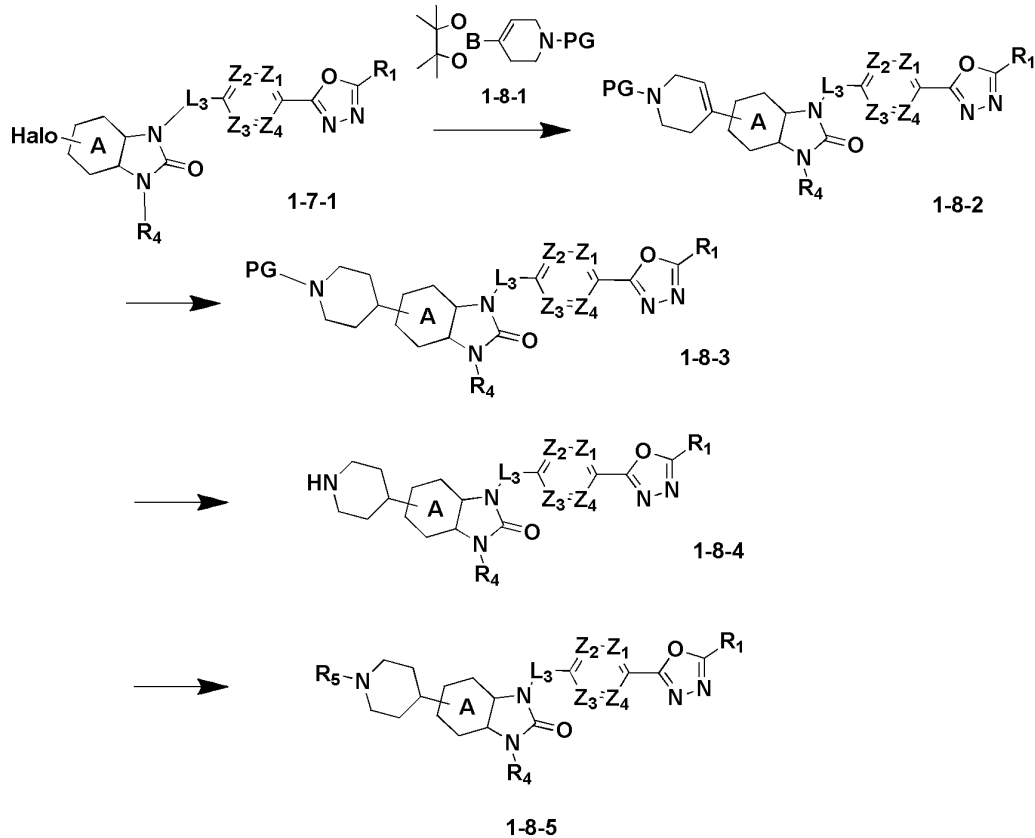
〔反応式 8〕

30

40

50

【化 2 1】



10

20

【0118】

前記【反応式 8】は、ベンズイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-7-1 の化合物と化学式 1-8-1 の化合物との C-C カップリング (Suzuki reaction) により化学式 1-8-2 の化合物を製造した後、還元反応により化学式 1-8-3 の化合物を製造する。その後、化学式 1-8-3 の化合物の保護基を除去して化学式 1-8-4 の化合物を製造した後、置換反応、還元的アミノ化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-8-5 の化合物を製造する。

30

【0119】

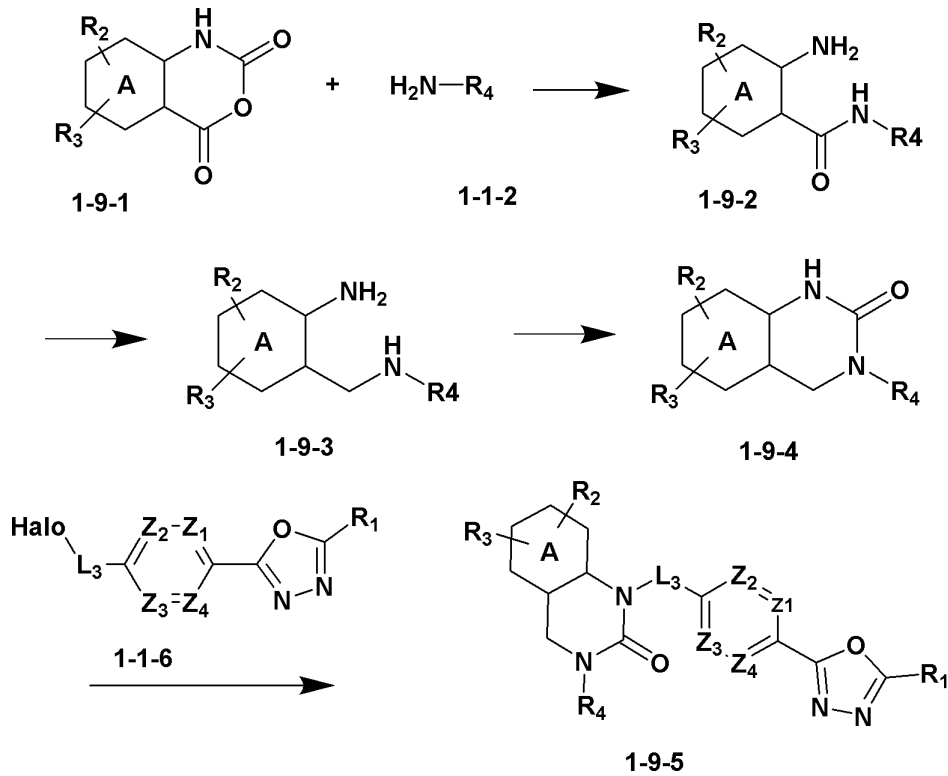
本発明において、前記反応式 8 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 156、157、158、179、197、198、199、307~309、313~315、331 および 334~336 などが挙げられる。

【反応式 9】

40

50

【化 2 2】



10

20

【0 1 2 0】

前記【反応式 9】は、3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン構造を有する1,3,4-オキサジアゾール(oxadiazole)化合物の合成方法であって、化学式1-9-1の化合物を化学式1-1-2の化合物と反応して化学式1-9-2の化合物を製造した後、還元反応により化学式1-9-3の化合物を製造する。その後、化学式1-9-3の化合物の環化反応により化学式1-9-4の化合物を製造した後、化学式1-1-6の化合物との置換反応により化学式1-9-5の化合物を製造する。

【0 1 2 1】

本発明において、前記反応式 9 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 30 および 31 などが挙げられる。

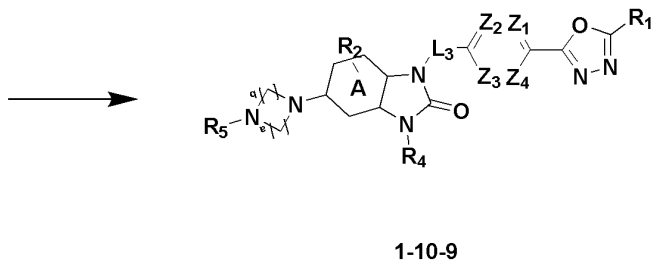
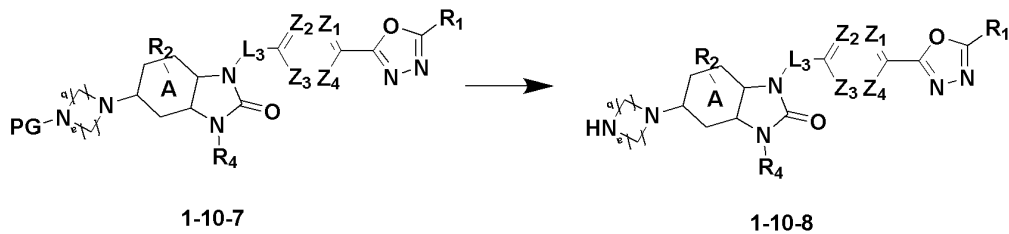
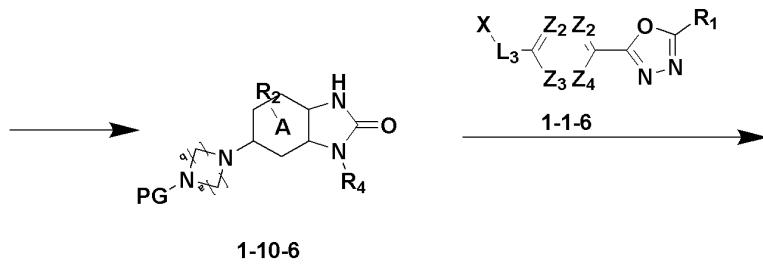
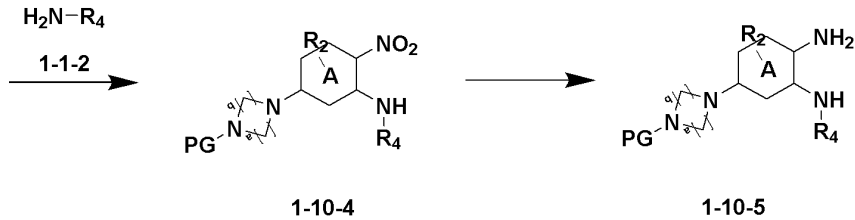
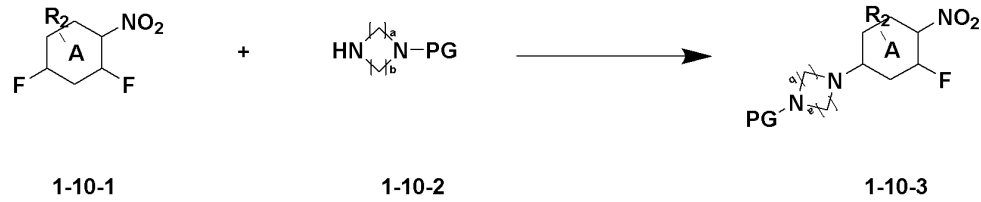
【反応式 10】

30

40

50

【化 2 3】



【 0 1 2 2】

前記【反応式 10】は、ベンゾイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-10-1 の化合物を化学式 1-10-2 の化合物と反応して化学式 1-10-3 の化合物を製造した後、化学式 1-1-2 の化合物との置換反応により化学式 1-10-4 の化合物を製造する。化学式 1-10-4 の化合物の還元反応により化学式 1-10-5 の化合物を製造した後、環化反応により化学式 1-10-6 の化合物を製造する。その後、化学式 1-10-6 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-10-7 の化合物を製造する。化学式 1-10-7 の化合物の保護基を除去して化学式 1-10-8 の化合物を製

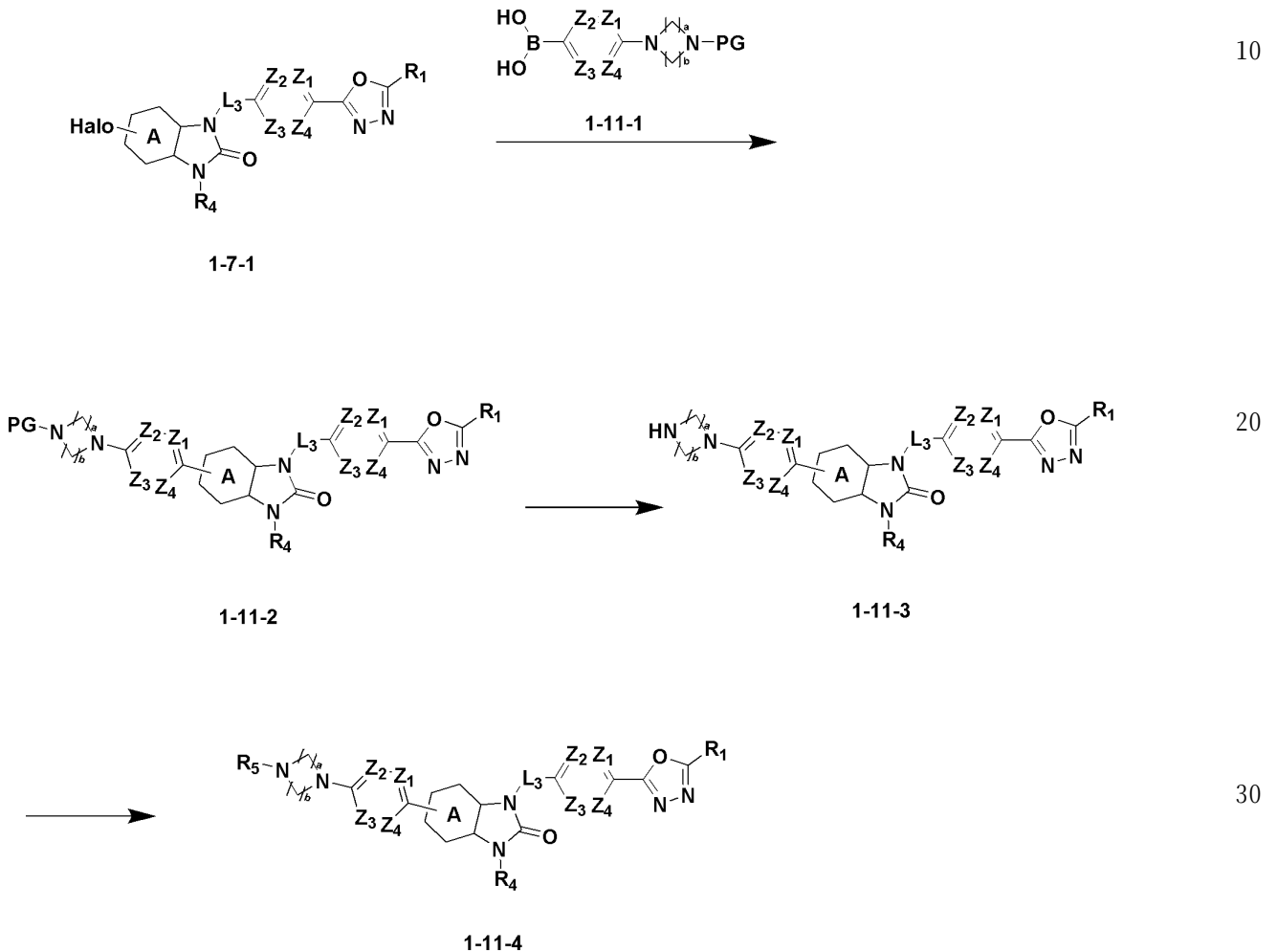
造した後、還元的アミノ化反応、アルキル化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-10-9 の化合物を製造する。

【0123】

本発明において、前記反応式 10 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 260～264、266、284、285、303、319～325、328、329 および 330 などが挙げられる。

〔反応式 11〕

〔化 24〕



【0124】

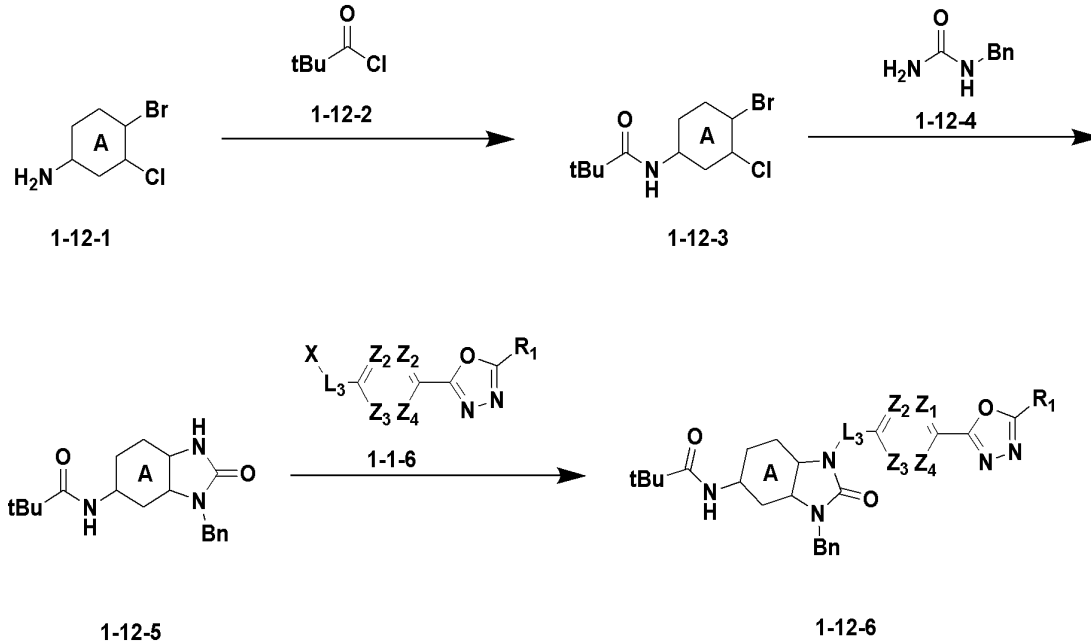
前記〔反応式 11〕は、ベンゾイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-7-1 の化合物と化学式 1-11-1 の化合物との C-C カップリング (Suzuki reaction) により化学式 1-11-2 の化合物を製造する。化学式 1-11-2 の化合物の保護基を除去して化学式 1-11-3 の化合物を製造した後、還元的アミノ化反応、アルキル化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-11-4 の化合物を製造する。

【0125】

本発明において、前記反応式 11 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 337～339、342～344、358～368 などが挙げられる。

〔反応式 12〕

【化 2 5】



【 0 1 2 6】

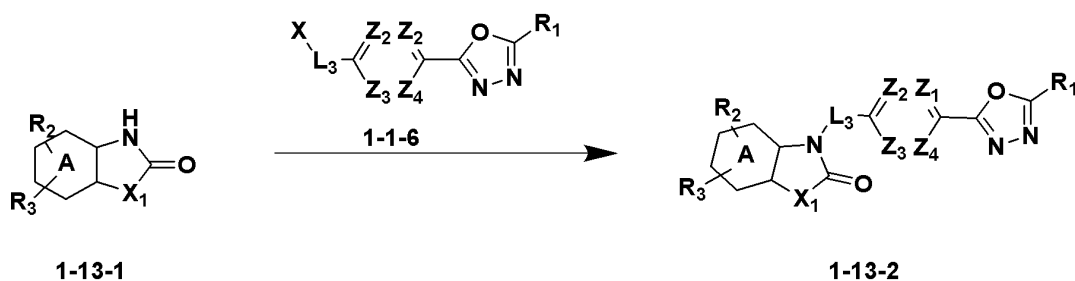
前記〔反応式 1 2〕は、ベンゾイミダゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-12-1 の化合物を化学式 1-12-2 の化合物と反応して化学式 1-12-3 の化合物を製造した後、化学式 1-12-4 の化合物との反応により環化した化学式 1-12-5 の化合物を製造する。その後、化学式 1-12-5 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-12-6 の化合物を製造する。

【 0 1 2 7】

本発明において、前記反応式 1 2 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 2 0 7 などが挙げられる。

〔反応式 1 3〕

【化 2 6】



【 0 1 2 8】

前記〔反応式 1 3〕は、ベンゾオキサゾロンまたはベンゾチアゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-13-1 の化合物と化学式 1-1-6 の化合物との置換反応により化学式 1-13-2 の化合物を製造する。

【 0 1 2 9】

本発明において、前記反応式 1 3 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 2 2 8、2 3 0、2 4 5、2 4 6 および 2 6 5 などが挙げられる。

〔反応式 1 4〕

10

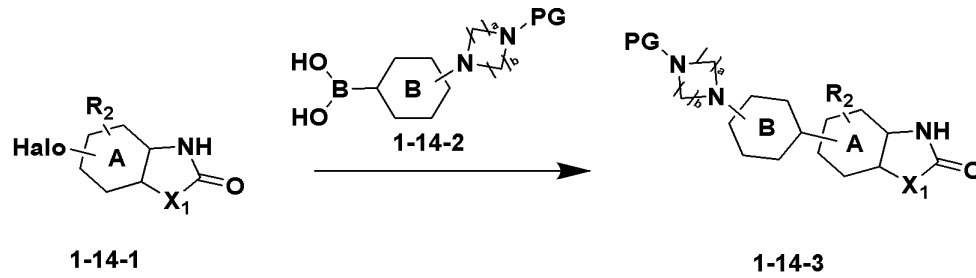
20

30

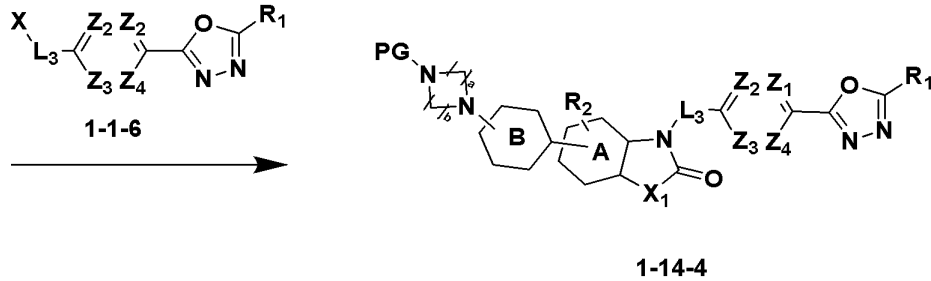
40

50

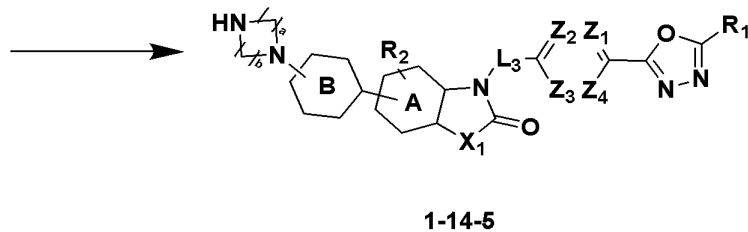
【化 2 7】



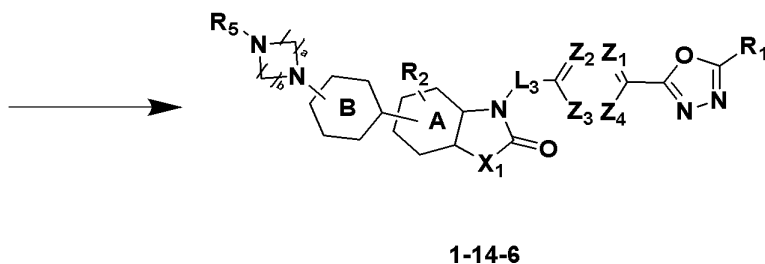
10



20



30



【0130】

前記【反応式14】は、ベンゾオキサゾロンまたはベンゾチアゾロン構造を有する1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式1-14-1の化合物と化学式1-14-2の化合物とのC-Cカップリング (Suzuki reaction) により化学式1-14-3の化合物を製造する。化学式1-14-3の化合物と化学式1-1-6の化合物との置換反応により化学式1-14-4の化合物を製造する。化学式1-14-4の化合物の保護基を除去して化学式1-14-5の化合物を製造した後、還元的アミノ化反応、アルキル化反応およびアシル化反応を用いて化学式1-14-6の化合物を製造する。

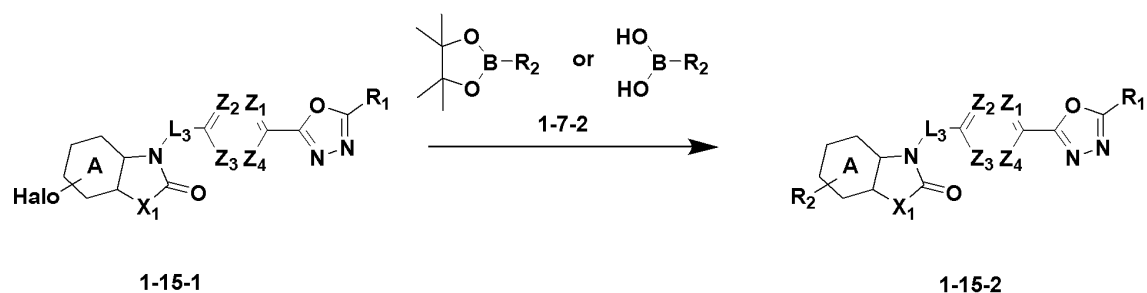
40

【0131】

本発明において、前記反応式14のような方法により製造される化合物の例としては、化合物345～351などが挙げられる。

50

【反応式 15】
【化 28】



10

【0132】

前記【反応式 15】は、ベンゾオキサゾロンまたはベンゾチアゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-15-1 の化合物と化学式 1-7-2 の化合物との C-C カップリング (Suzuki reaction) により化学式 1-15-2 の化合物を製造する。

【0133】

本発明において、前記反応式 15 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 229、231、237 および 238 などが挙げられる。

【反応式 16】

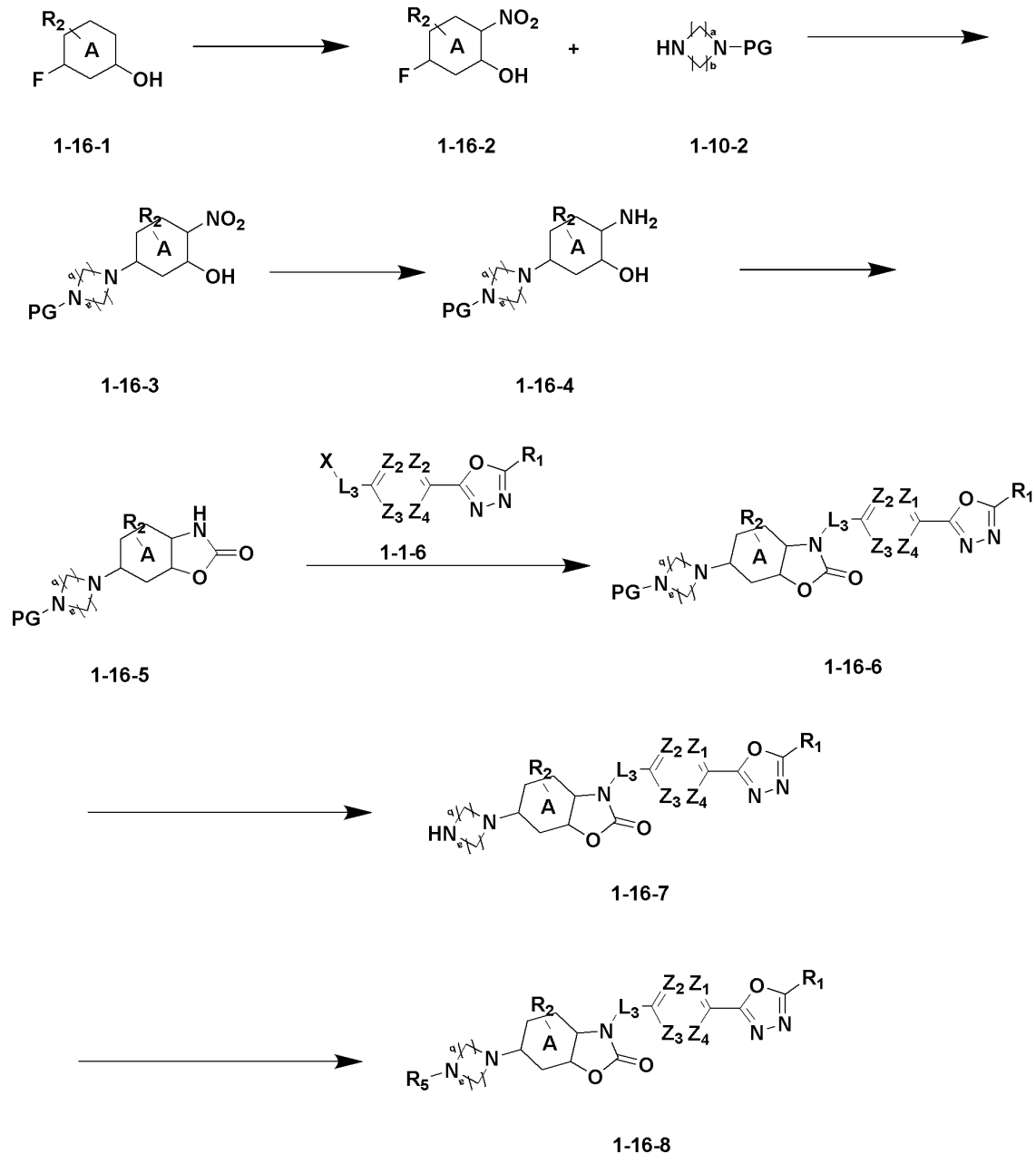
20

30

40

50

【化 2 9】



10

20

30

【0134】

前記【反応式16】は、ベンゾオキサゾロン構造を有する1,3,4-オキサジアゾール(oxadiazole)化合物の合成方法であって、化学式1-16-1の化合物のニトロ化反応により化学式1-16-2の化合物を製造した後、化学式1-10-2の化合物と反応して化学式1-16-3の化合物を製造する。その後、化学式1-16-3の化合物の還元反応により化学式1-16-4の化合物を製造した後、環化反応により化学式1-16-5の化合物を製造する。化学式1-16-5の化合物と化学式1-1-6の化合物との置換反応により化学式1-16-6の化合物を製造する。化学式1-16-6の化合物の保護基を除去して化学式1-16-7の化合物を製造した後、還元的アミノ化反応、アルキル化反応およびアシル化反応を用いて化学式1-16-8の化合物を製造する。

40

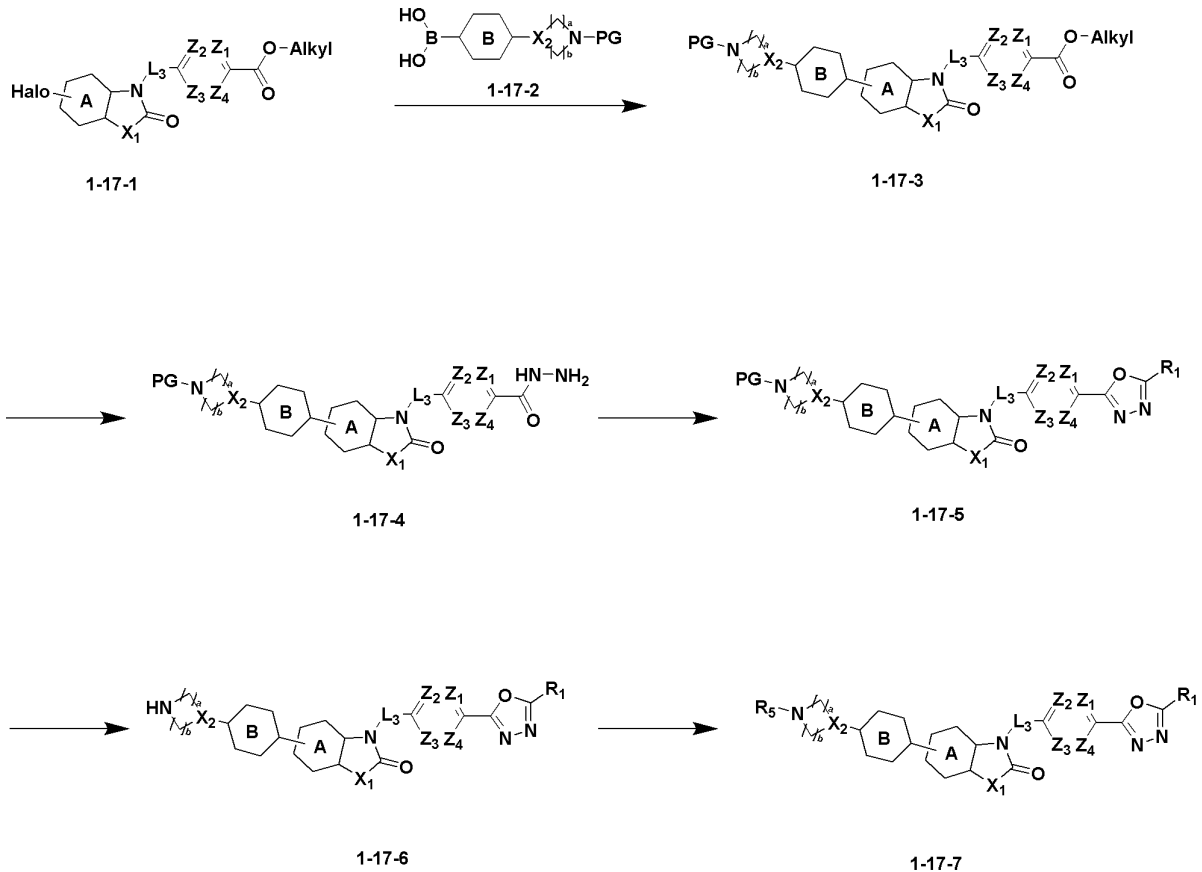
【0135】

本発明において、前記反応式16のような方法により製造される化合物の例としては、化合物316~318などが挙げられる。

【反応式17】

50

【化 3 0】



10

20

【0136】

前記〔反応式 17〕は、ベンゾオキサゾロンまたはベンゾチアゾロン構造を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール (oxadiazole) 化合物の合成方法であって、化学式 1-17-1 の化合物と保護基が付加された化学式 1-17-2 の化合物との C-C カップリング (Suzuki reaction) により化学式 1-17-3 の化合物を製造した後、ヒドラジン (Hydrazine) と反応して化学式 1-17-4 の化合物を製造し、ジフルオロ酢酸無水物と反応して化学式 1-17-5 の化合物を製造する。その後、化学式 1-17-5 の化合物の保護基を除去して化学式 1-17-6 の化合物を製造した後、還元的アミノ化反応、アルキル化反応およびアシル化反応を用いて化学式 1-17-7 の化合物を製造する。

30

【0137】

本発明において、前記反応式 17 のような方法により製造される化合物の例としては、化合物 352 ~ 357 などが挙げられる。

【0138】

以下、実施例および実験例によって本発明をさらに詳しく説明する。但し、これらの実施例は本発明の例示に過ぎず、本発明の範囲がこれらのみに限定されるものではない。

40

【0139】

< 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物の製造 >

化学式 I で表される化合物の具体的な製造方法は下記のとおりである。

【0140】

実施例 1：化合物 1 の合成、1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -3- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

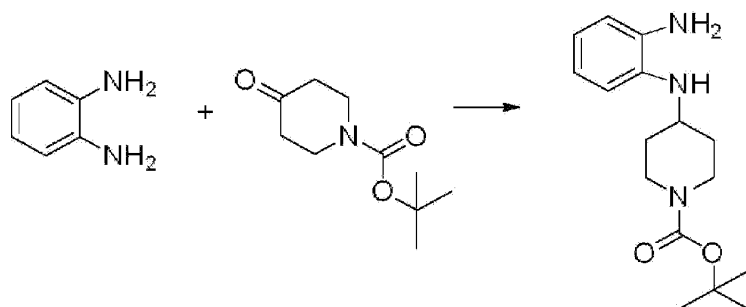
【0141】

〔ステップ 1〕 tert-ブチル 4- ((2-アミノフェニル) アミノ) ピペリジン-

50

1-カルボキシレートの合成

【化31】



10

【0142】

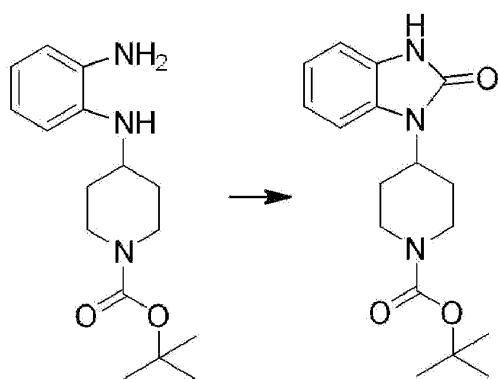
tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (3.000 g、15.056 mmol)、ベンゼン-1,2-ジアミン (4.885 g、45.169 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.382 g、30.113 mmol)、および酢酸 (1.724 mL、30.113 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (3.500 g、79.8%) を無色オイルとして得た。

20

【0143】

【ステップ2】 tert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化32】



30

【0144】

ステップ1で製造された tert-ブチル4-((2-アミノフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.500 g、12.011 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶かし、0℃でトリエチルアミン (1.674 mL、12.011 mmol) およびトリホスゲン (14.257 g、48.044 mmol) を添加して同じ温度で30分間撹拌し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.000 g、26.2%) を白色固体として得た。

40

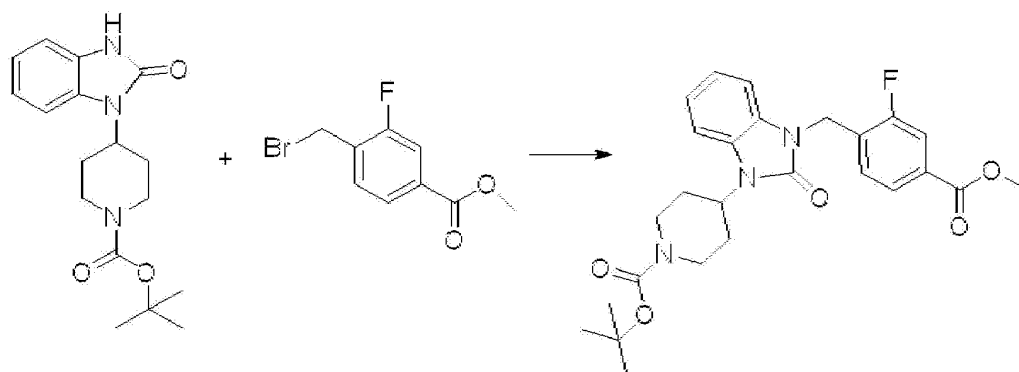
【0145】

【ステップ3】 tert-ブチル4-(3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1

50

ーイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化33】



10

【0146】

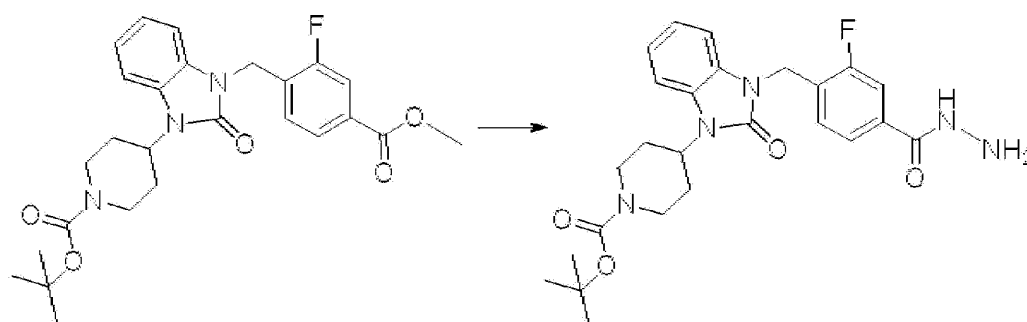
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.000g、3.151mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.189g、4.726mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物にメチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(0.778g、3.151mmol)を添加し、室温で12時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.670g、44.0%)を無色オイルとして得た。

20

【0147】

【ステップ4】tert-ブチル4-(3-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化34】



30

40

【0148】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.670g、1.386mmol)およびヒドラジン-水和物(1.347mL、27.712mmol)を90℃でエタノール(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.670g、100.0%、無色オイル)。

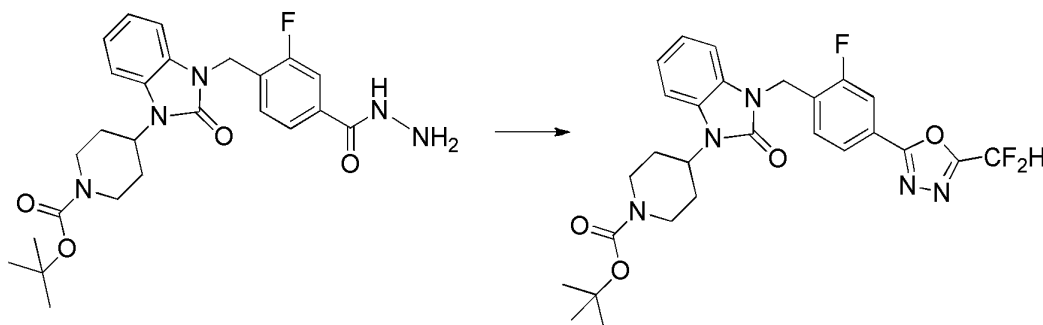
【0149】

【ステップ5】tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,

50

3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化35】



10

【0150】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(3-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.670g、1.386mmol)、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物(0.517mL、4.157mmol)、およびイミダゾール(0.283g、4.157mmol)を45℃でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.600g、79.7%)を白色発泡固体として得た。

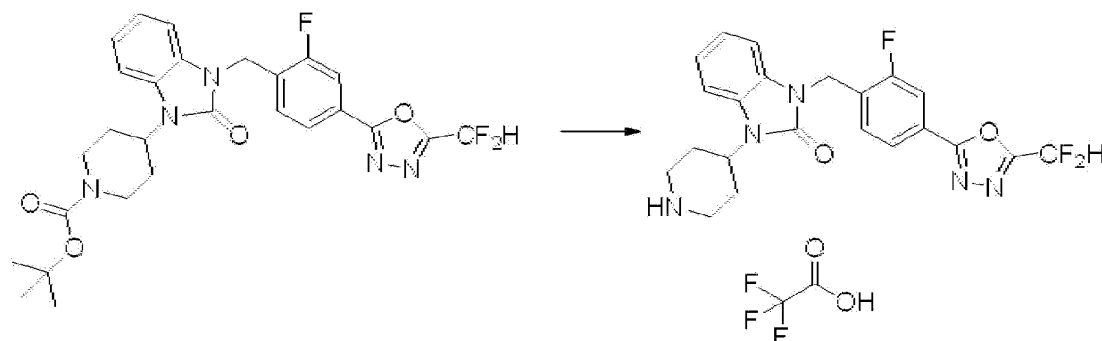
20

【0151】

【ステップ6】1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化36】



40

【0152】

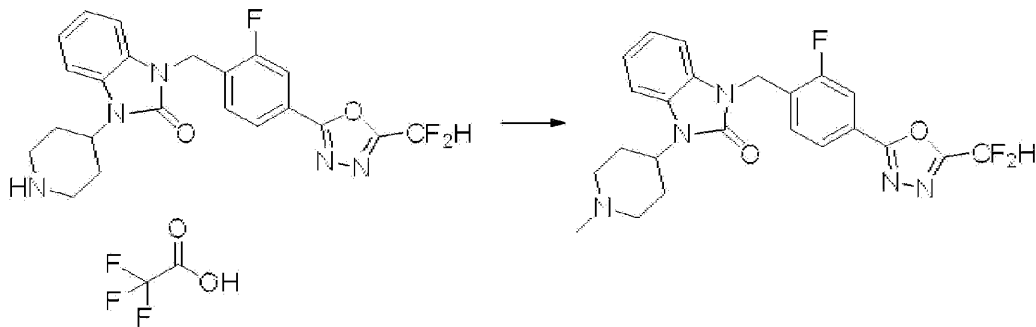
ステップ5で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.300g、0.552mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.845mL、11.039mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.290g、94.3%、褐色オイル)。

50

【0153】

[ステップ7] 化合物1の合成

【化37】



10

【0154】

ステップ6で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.289g、0.518mmol)、ホルムアルデヒド(0.031g、1.037mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.090mL、0.518mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.220g、1.037mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→12%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.220g、92.8%)を無色オイルとして得た。

20

【0155】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.06 (s, 0.25H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 458.0 (M⁺ + 1)。

30

【0156】

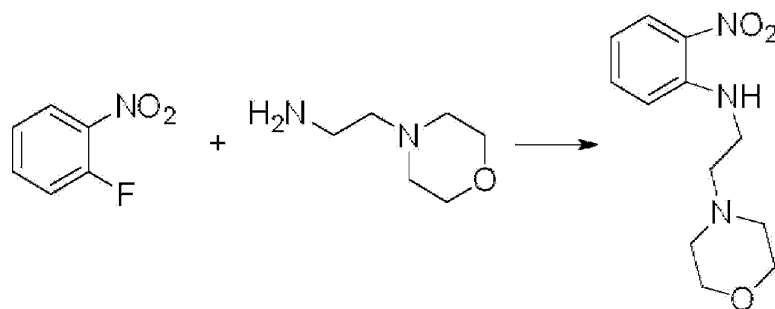
実施例2：化合物2の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0157】

[ステップ1] N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロアニリンの合成

40

【化 3 8】



10

【0158】

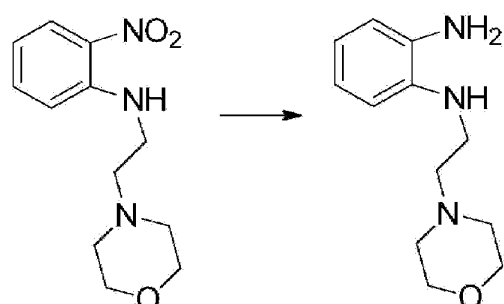
1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (6.000 g、42.523 mmol)、2-モルホリノエタン-1-アミン (6.090 g、46.775 mmol)、および炭酸カリウム (11.754 g、85.046 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (5.500 g、51.5%) を無色オイルとして得た。

20

【0159】

【ステップ2】N¹-(2-モルホリノエチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 3 9】



30

【0160】

ステップ1で製造されたN-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロアニリン (4.500 g、17.908 mmol) を室温でメタノール (30 mL) に溶かし、10%-Pd/C (450 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (3.500 g、88.3%、褐色オイル)。

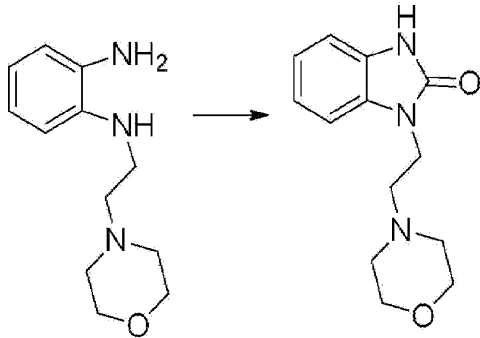
40

【0161】

【ステップ3】1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

50

【化 4 0】



10

【0162】

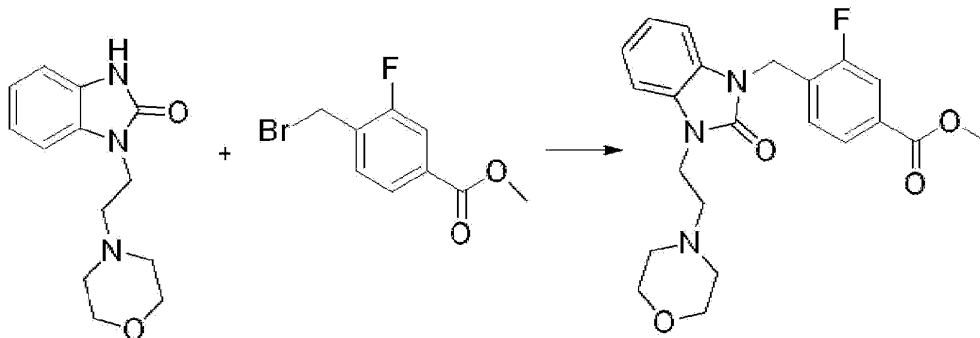
ステップ2で製造されたN¹-(2-モルホリノエチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (2.770 g、12.517 mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (C D I、2.030 g、12.517 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.240 g、72.4%) を無色オイルとして得た。

20

【0163】

【ステップ4】メチル3-フルオロ-4-((3-(2-モルホリノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンゾエートの合成

【化 4 1】



30

【0164】

ステップ3で製造された1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (3.000 g、12.131 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.728 g、18.197 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物にメチル4-(プロモメチル)-3-フルオロベンゾエート (2.997 g、12.131 mmol) を添加し、室温で18時間さらに攪拌した。析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (2.200 g、43.9%) を無色オイルとして得た。

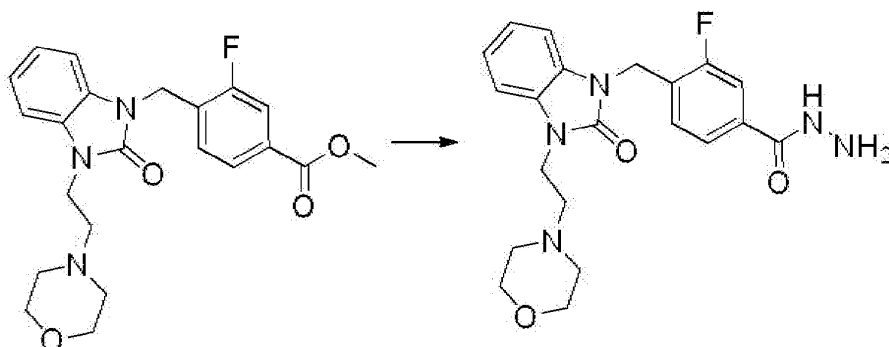
40

【0165】

【ステップ5】3-フルオロ-4-((3-(2-モルホリノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンゾヒドラジドの合成

50

【化 4 2】



10

【0166】

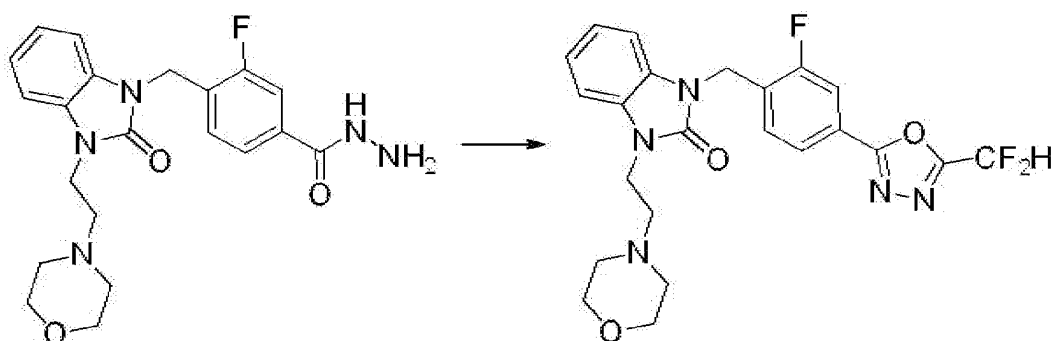
ステップ4で製造されたメチル3-フルオロ-4-((3-(2-モルホリノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンゾエート(2.200g、5.321mmol)およびヒドラジン-水和物(5.172mL、106.422mmol)を90℃でエタノール(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(2.200g、100.0%、無色オイル)。

20

【0167】

【ステップ6】化合物2の合成

【化 4 3】



30

【0168】

ステップ5で製造された3-フルオロ-4-((3-(2-モルホリノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンゾヒドラジド(2.150g、5.200mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(1.939mL、15.600mmol)、およびトリエチルアミン(2.174mL、15.600mmol)を45℃でジクロロメタン(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.550g、63.0%)を無色オイルとして得た。

40

【0169】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 0.25H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz,

50

1 H), 6.93 (s, 0.5 H), 6.80 (s, 0.25 H), 5.21 (s, 2 H), 4.36 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.51 – 3.24 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 474.3 (M⁺ + 1)。

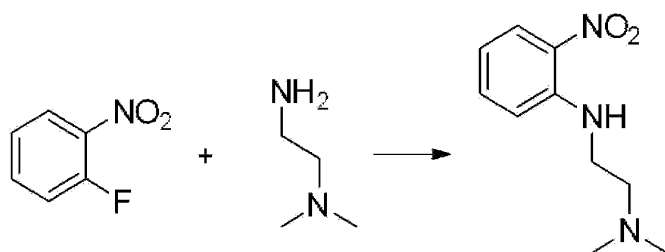
【0170】

実施例3：化合物3の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0171】

【ステップ1】N¹, N¹-ジメチル-N²-(2-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジアミンの合成

【化44】



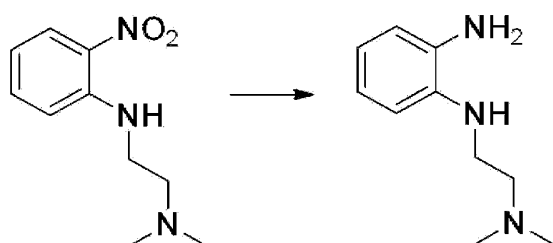
【0172】

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.000 g、14.174 mmol)、N¹, N¹-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (1.548 mL、14.174 mmol)、および炭酸カリウム (3.918 g、28.349 mmol) を 70℃ でテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ；エチルアセート／ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.500 g、84.3%) を赤色オイルとして得た。

【0173】

【ステップ2】N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化45】



【0174】

ステップ1で製造された N¹, N¹-ジメチル-N²-(2-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジアミン (2.500 g、11.947 mmol) を室温でメタノール (30 mL) に溶かし、10%-Pd/C (250 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (2.100 g、98.0%、黒色オイル)。

【0175】

10

20

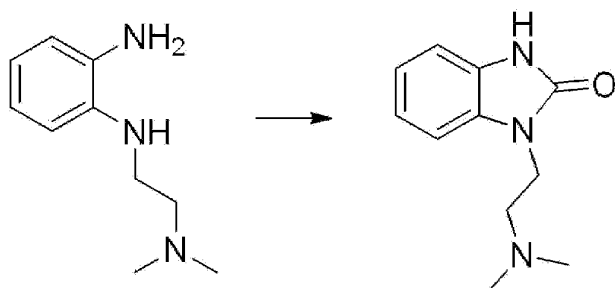
30

40

50

【ステップ3】 1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化46】



10

【0176】

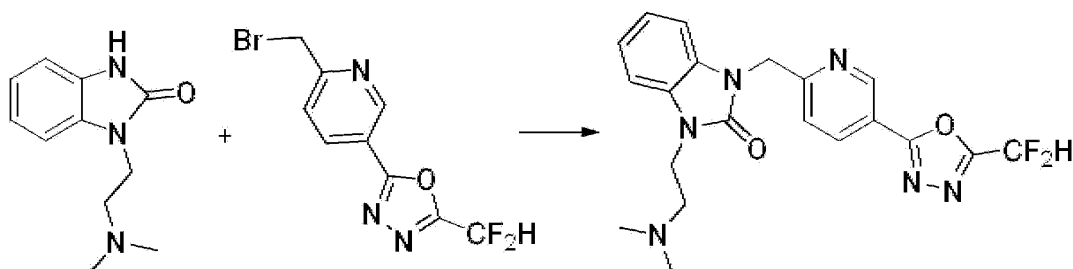
ステップ2で製造されたN¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (2.100 g、11.714 mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、2.089 g、12.886 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.700 g、70.7%) を黒色オイルとして得た。

20

【0177】

【ステップ4】 化合物3の合成

【化47】



30

【0178】

ステップ3で製造された1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.300 g、1.462 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.088 g、2.192 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (0.466 g、1.608 mmol) を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.300 g、49.5%) を無色オイルとして得た。

40

【0179】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 7.06 (s, 0.25H),

50

6.95 – 6.93 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.29 (s, 2H), 4.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 415.4 (M⁺ + 1)。

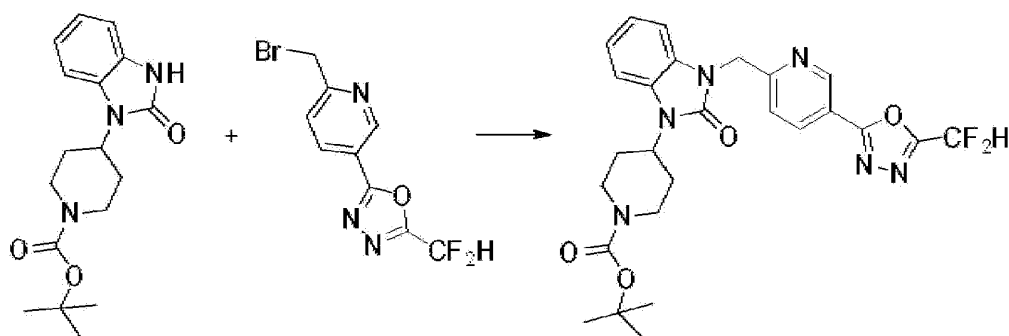
【0180】

実施例4：化合物4の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0181】

【ステップ1】tert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化48】



【0182】

tert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.630mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%, 0.038g、0.945mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.201g、0.693mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.210g、63.3%)を無色オイルとして得た。

【0183】

【ステップ2】1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

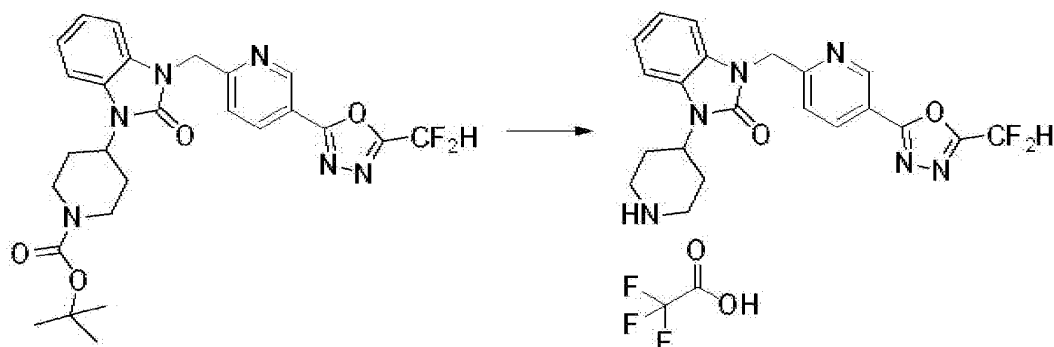
20

30

40

50

【化 4 9】



10

【0184】

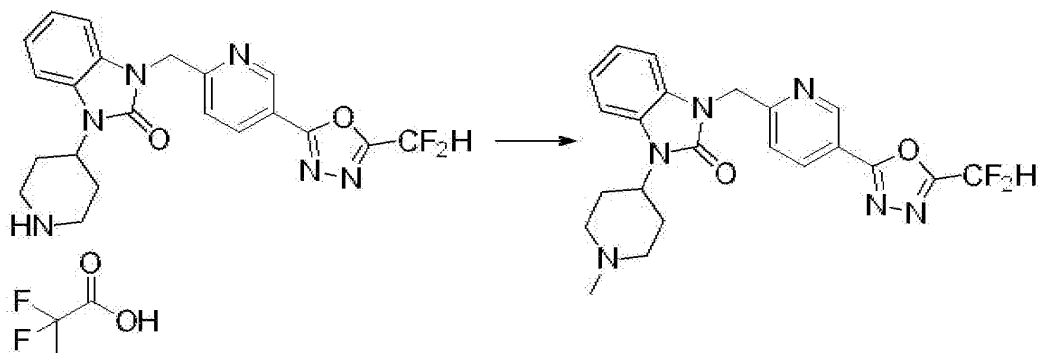
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.250g、0.475mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.727mL、9.496mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で2時間攪拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.250g、97.4%、黄色オイル)。

20

【0185】

【ステップ3】化合物4の合成

【化 5 0】



30

【0186】

ステップ2で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.141g、0.261mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.045mL、0.261mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を室温で30分間攪拌し、ホルムアルデヒド(37.00% solution、0.039mL、0.522mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.111g、0.522mmol)を添加し、同じ温度で12時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.080g、69.6%)を無色オイルとして得た。

40

【0187】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J =

50

2.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.00 – 1.96 (m, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 441.5 (M⁺ + 1)。

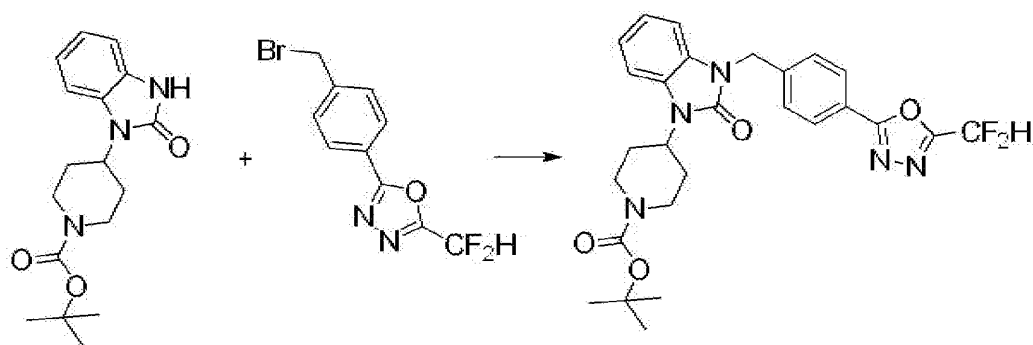
【0188】

実施例5：化合物5の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0189】

【ステップ1】tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化51】



【0190】

tert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.630mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.038g、0.945mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.200g、0.693mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.150g、45.3%)を無色オイルとして得た。

【0191】

【ステップ2】1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

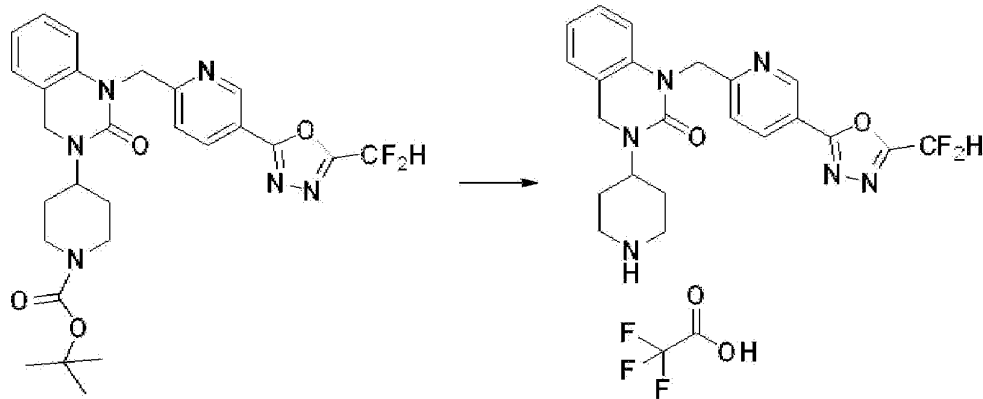
20

30

40

50

【化52】



10

【0192】

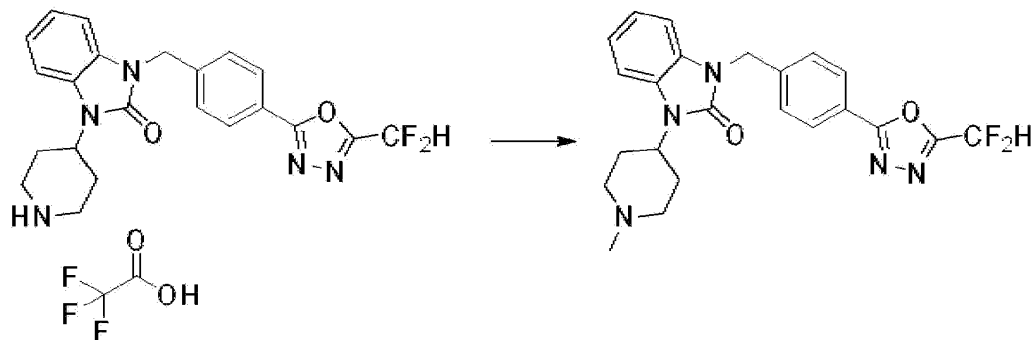
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.150g、0.285mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.437mL、5.708mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で2時間撹拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.150g、97.4%、黄色オイル)。

20

【0193】

【ステップ3】化合物5の合成

【化53】



30

【0194】

ステップ2で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.150g、0.278mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.048mL、0.278mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を室温で30分間撹拌し、ホルムアルデヒド(37.00% solution、0.041mL、0.556mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.118g、0.556mmol)を添加し、同じ温度で12時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.090g、73.7%)を無色オイルとして得た。

40

【0195】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, J =

50

6.7, 1.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.86 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 0.25H), 5.13 (s, 2H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 5H), 1.97 (dd, J = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 1.44 – 1.39 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 440.3 (M⁺ + 1)。

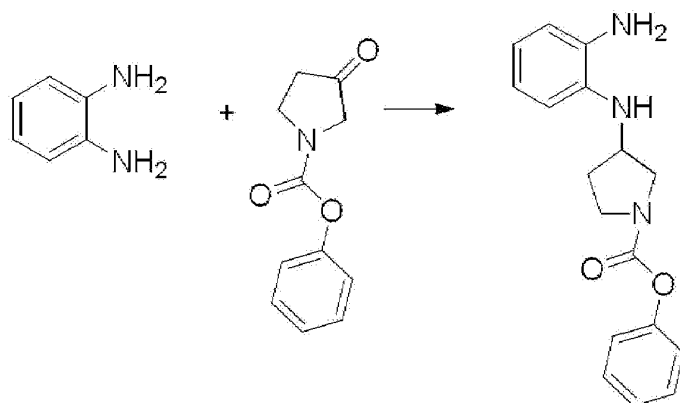
【0196】

実施例6：化合物6の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0197】

【ステップ1】ベンジル3-((2-アミノフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化54】



【0198】

ベンジル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (2.000 g、9.122 mmol)、ベンゼン-1,2-ジアミン (2.959 g、27.367 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.867 g、18.245 mmol)、および酢酸 (1.044 mL、18.245 mmol) を室温で1,2-ジクロロエタン (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.620 g、57.0%) を黄色固体として得た。

【0199】

【ステップ2】ベンジル3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

10

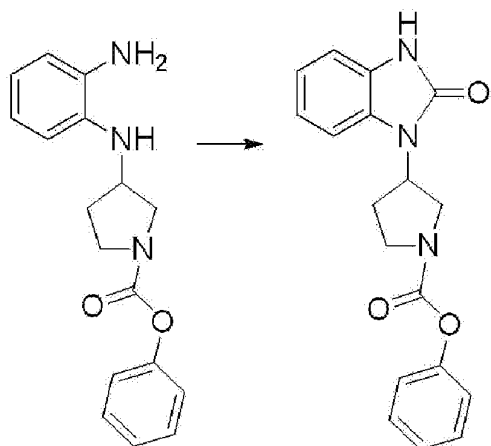
20

30

40

50

【化 5 5】



10

【0200】

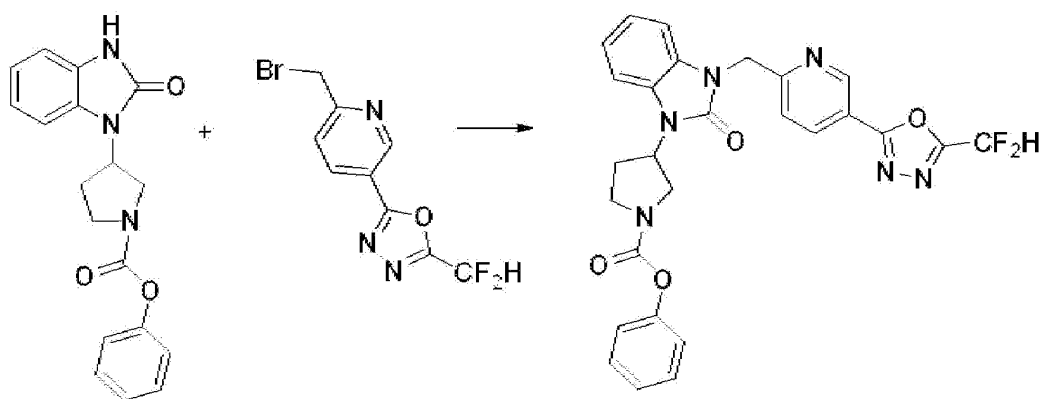
ステップ1で製造されたベンジル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.620 g、7.389 mmol) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、1.198 g、7.389 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.900 g、36.1%) を褐色発泡固体として得た。

20

【0201】

【ステップ3】ベンジル 3-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 5 6】



30

40

【0202】

ステップ2で製造されたベンジル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.200 g、0.593 mmol) を 0℃で N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.036 g、0.889 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2-(6-(bromomethyl)pyridin-3-yl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (0.189 g、0.652 mmol) を添加し、室温で 3 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリ

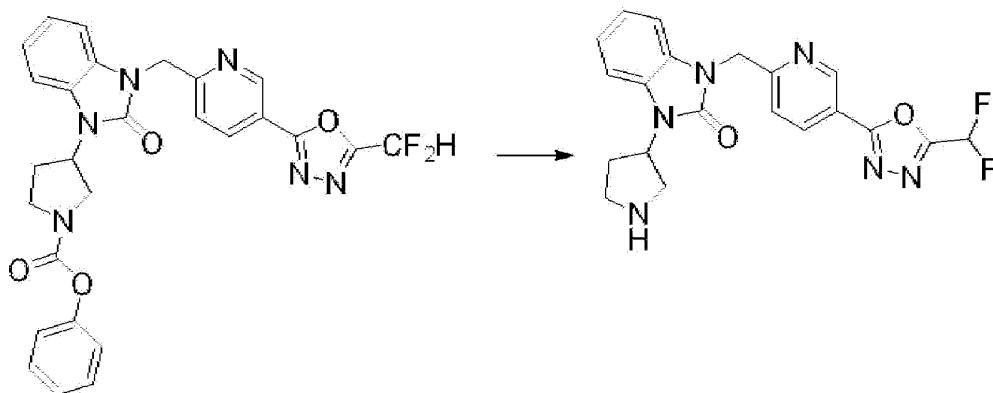
50

ウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセート／ヘキサン＝0%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.180 g、55.6%）を無色オイルとして得た。

【0203】

【ステップ4】1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3-（ピロリジン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化57】



10

20

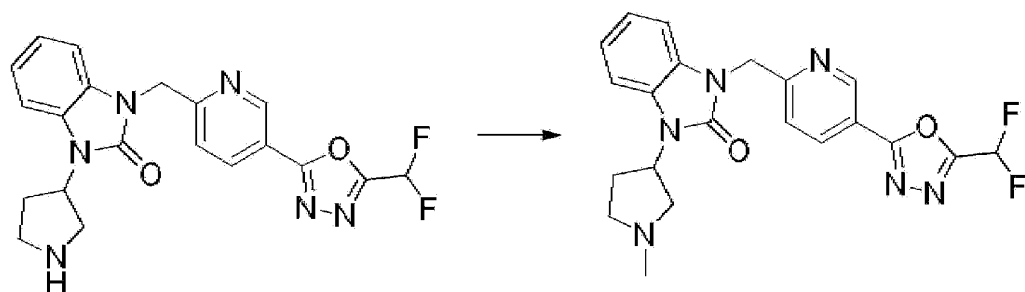
【0204】

ステップ3で製造されたベンジル3-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（0.180 g、0.329 mmol）を室温でメタノール（10 mL）に溶かし、10%-Pd/C（18 mg）を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.070 g、51.5%、白色固体）。

【0205】

【ステップ5】化合物6の合成

【化58】



40

【0206】

ステップ4で製造された1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3-（ピロリジン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.070 g、0.170 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.072 g、0.339 mmol）、およびホルムアルデヒド（37.00% solution、0.025 mL、0.339 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッ

50

ジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→１０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０４０ｇ、５５．３％）を無色オイルとして得た。

【０２０７】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.06 (s, 0.25H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.31 – 5.23 (m, 3H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.86 – 2.84 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 427.4 ($\text{M}^+ + 1$).

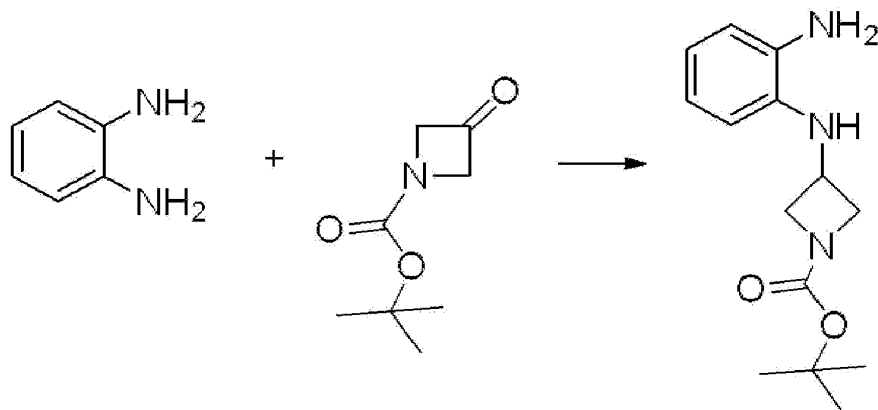
【０２０８】

実施例７：化合物７の合成、１－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【０２０９】

【ステップ１】tert-ブチル３－（（２－アミノフェニル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

【化５９】



【０２１０】

tert-ブチル３－オキサアゼチジン－１－カルボキシレート（２．０００ｇ、１１．６８２mmol）、ベンゼン－１，２－ジアミン（３．７９０ｇ、３５．０４７mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４．９５２ｇ、２３．３６４mmol）、および酢酸（１．３３７mL、２３．３６４mmol）を室温で１，２－ジクロロエタン（３０mL）に溶かした溶液を同じ温度で１２時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、１２ｇカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝０％→５０％）で精製および濃縮して、表題化合物（１．９００ｇ、６１．８％）を黄色固体として得た。

【０２１１】

【ステップ２】tert-ブチル３－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

10

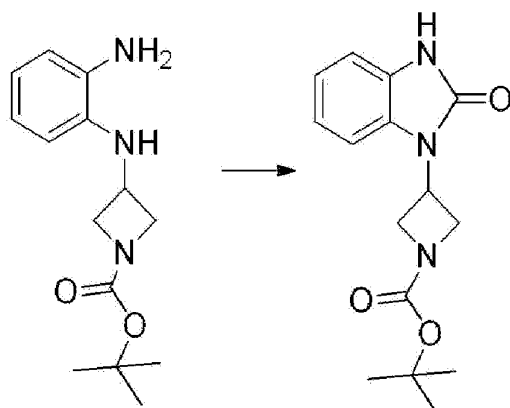
20

30

40

50

【化 6 0】



10

【0 2 1 2】

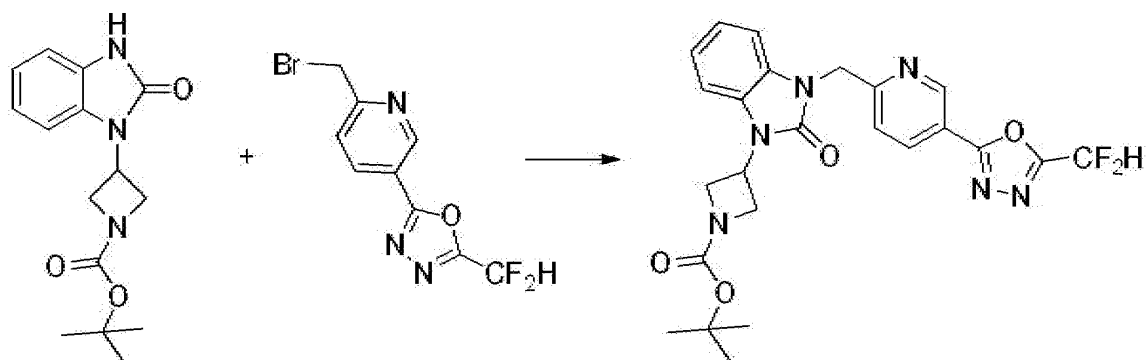
ステップ1で製造されたtert-ブチル3-((2-アミノフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.900g、7.215mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.170g、7.215mmol)を室温でテトラヒドロフラン(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.900g、43.1%)を褐色発泡固体として得た。

20

【0 2 1 3】

【ステップ3】tert-ブチル3-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化 6 1】



30

【0 2 1 4】

ステップ2で製造されたtert-ブチル3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.691mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.041g、1.037mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.221g、0.760mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマト

40

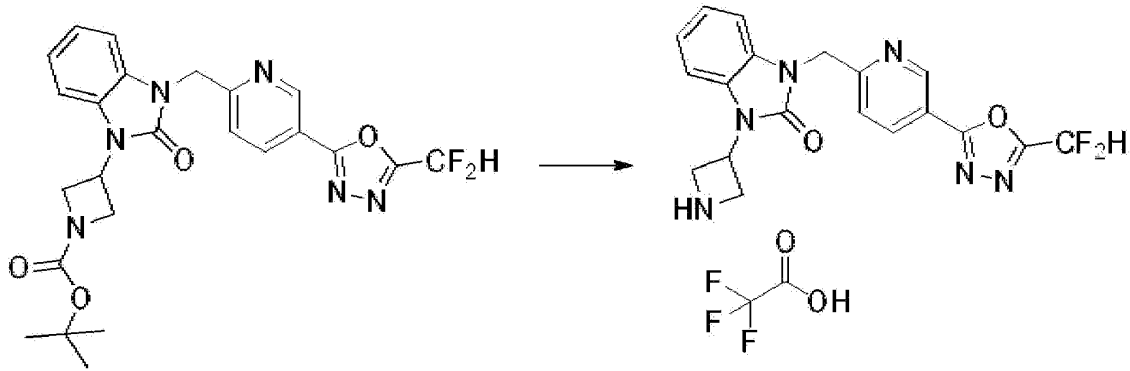
50

グラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.100 g、29.0%）を無色オイルとして得た。

【0215】

【ステップ4】 1-（アゼチジン-3-イル）-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化62】



10

20

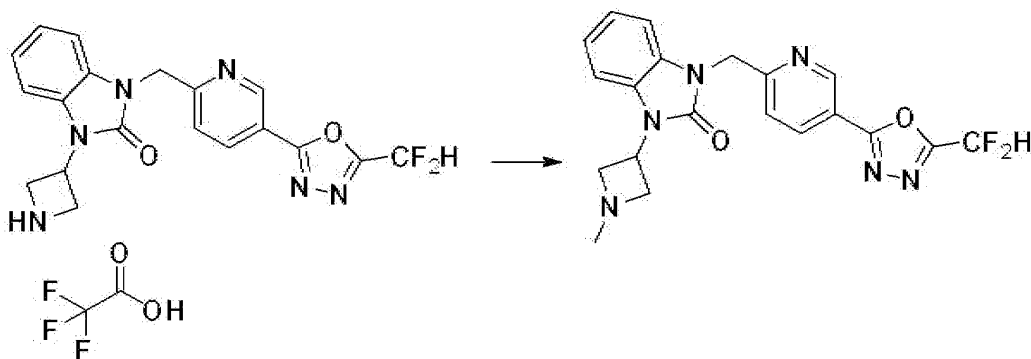
【0216】

ステップ3で製造されたtert-ブチル3-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.100 g、0.201 mmol）およびトリフルオロ酢酸（0.307 mL、4.012 mmol）を室温でジクロロメタン（5 mL）に溶かした溶液を同じ温度で2時間攪拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.100 g、97.3%、黄色オイル）。

【0217】

【ステップ5】 化合物7の合成

【化63】



30

40

【0218】

ステップ4で製造された1-（アゼチジン-3-イル）-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート（0.100 g、0.195 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.034 mL、0.195 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を室温で30分間攪拌し、ホルムアルデヒド（37.00% solution、0.029 mL、0.390 mmol）およびナトリウムトリアセトキシボロヒド

50

リド (0.083 g、0.390 mmol) を添加し、同じ温度で12時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.050 g、62.1%) を無色オイルとして得た。

【0219】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 3H), 7.07 (s, 0.25H), 6.97 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.79 – 4.65 (m, 4H), 3.10 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 413.4 (M⁺ + 1)。

10

【0220】

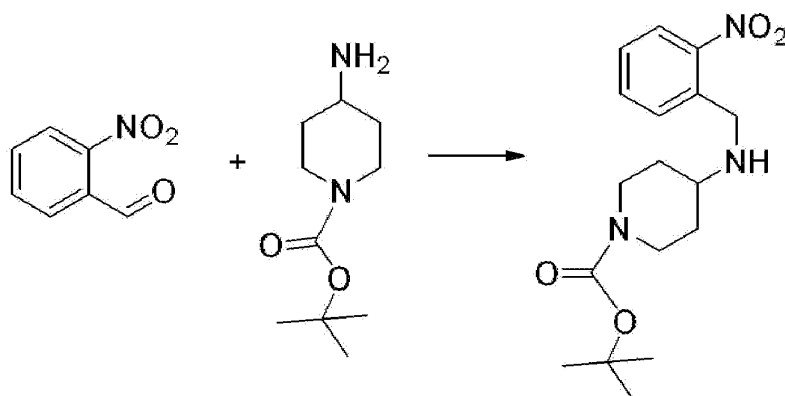
実施例8：化合物8の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0221】

【ステップ1】tert-ブチル4-((2-ニトロベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20

【化64】



30

【0222】

2-ニトロベンズアルデヒド (3.000 g、19.852 mmol)、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (3.976 g、19.852 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.415 g、39.704 mmol)、および酢酸 (2.273 mL、39.704 mmol) を室温で1,2-ジクロロエタン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.500 g、37.5%) を無色オイルとして得た。

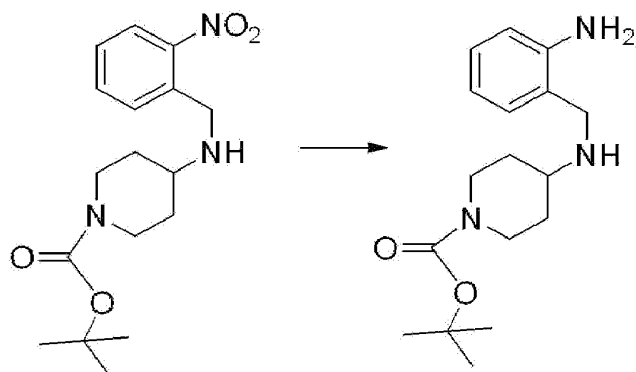
40

【0223】

【ステップ2】tert-ブチル4-((2-アミノベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 6 5】



10

【0 2 2 4】

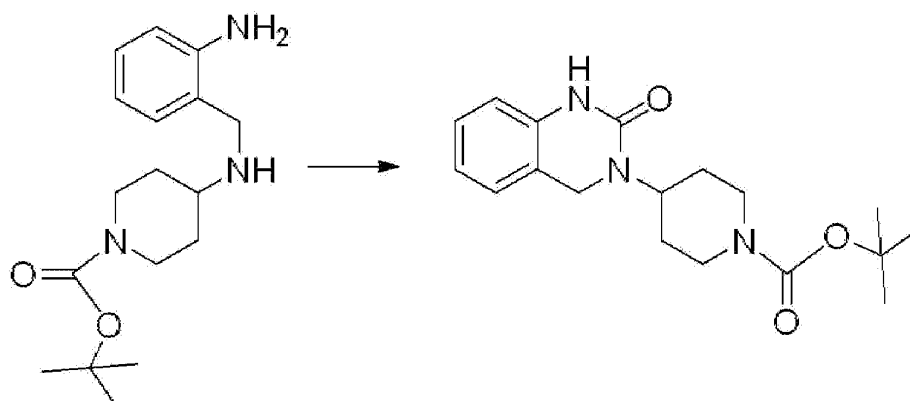
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((2-ニトロベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.500g、7.454mmol)を室温でメタノール(30mL)に溶かし、10%-Pd/C(250mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(2.000g、87.9%、無色オイル)。

【0 2 2 5】

【ステップ3】tert-ブチル4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20

【化 6 6】



30

【0 2 2 6】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.000g、6.548mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.168g、7.203mmol)を室温でテトラヒドロフラン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.900g、41.5%)を白色固体として得た。

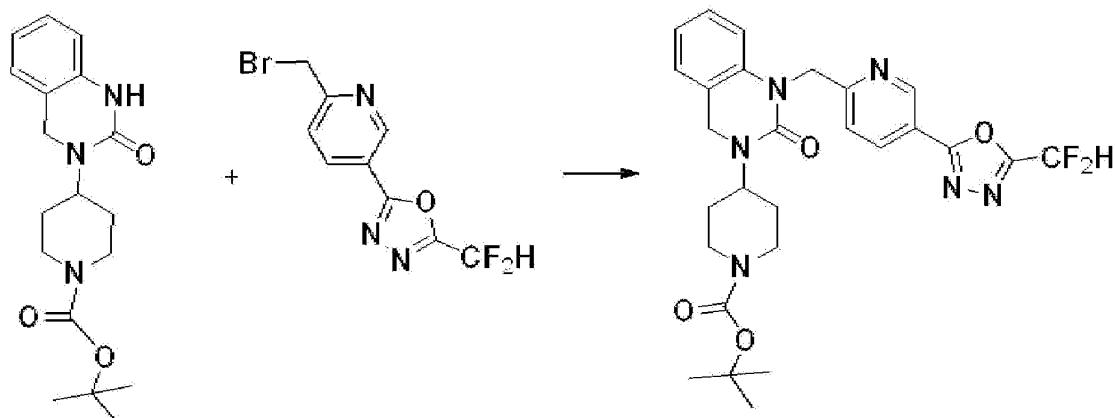
40

【0 2 2 7】

【ステップ4】tert-ブチル4-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 6 7】



10

【0228】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-((2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.603mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.036g、0.905mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.193g、0.664mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.160g、49.0%)を無色オイルとして得た。

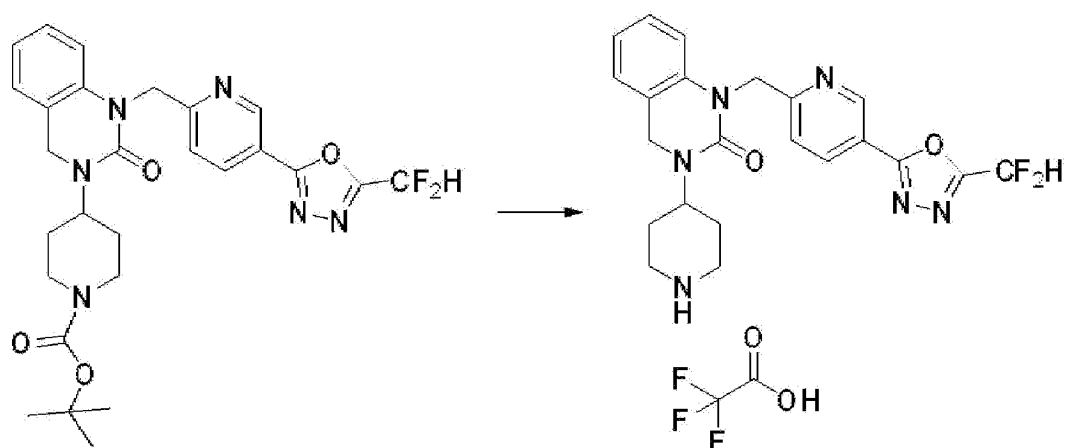
20

【0229】

【ステップ5】1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化 6 8】



40

【0230】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-((1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.160g、0.296mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.453mL、5.920mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で

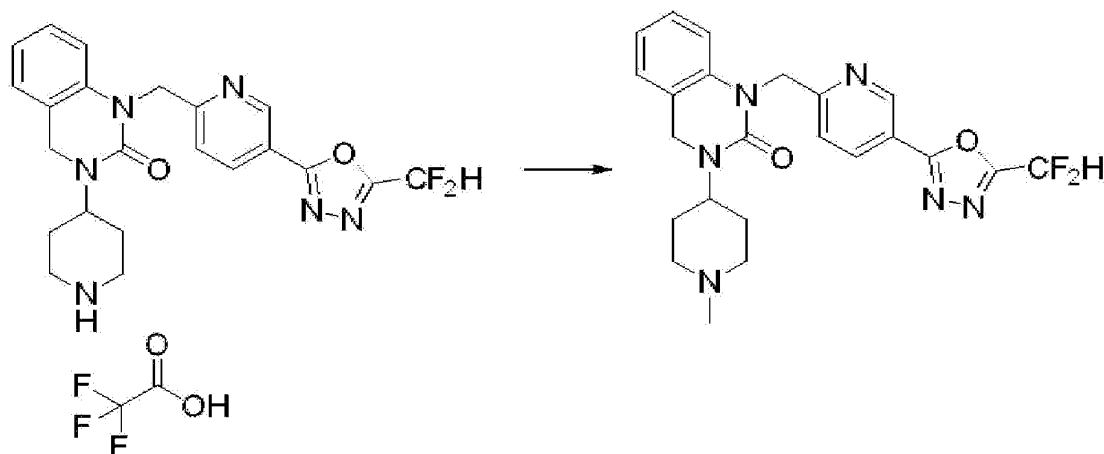
50

2時間撈拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.160 g、97.5%、黄色オイル）。

【0231】

【ステップ6】化合物8の合成

【化69】



10

【0232】

ステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテート（0.160 g、0.289 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.050 mL、0.289 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を室温で30分間撈拌し、ホルムアルデヒド（37.00% solution、0.043 mL、0.577 mmol）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.122 g、0.577 mmol）を添加し、同じ温度で12時間さらに撈拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.110 g、83.9%）を無色オイルとして得た。

20

30

【0233】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.31 – 9.30（m, 1H），8.30（dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H），7.40（d, J = 8.3 Hz, 1H），7.16 – 7.12（m, 2H），7.07（s, 0.25H），7.02 – 7.01（m, 1H），6.94（s, 0.5H），6.81（s, 0.25H），6.72（d, J = 8.1 Hz, 1H），5.31（s, 2H），4.64 – 4.58（m, 1H），4.41（s, 2H），3.49 – 3.39（m, 2H），2.64 – 2.58（m, 5H），2.35 – 2.26（m, 2H），1.91 – 1.88（m, 2H），1.47 – 1.44（m, 2H）；LRMS（ES）m/z 455.4（M⁺ + 1）。

40

【0234】

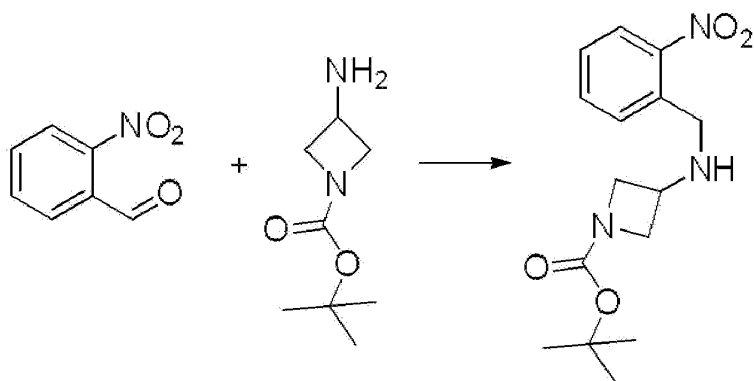
実施例9：化合物9の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0235】

【ステップ1】tert-ブチル3-((2-ニトロベンジル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 7 0】



10

【0 2 3 6】

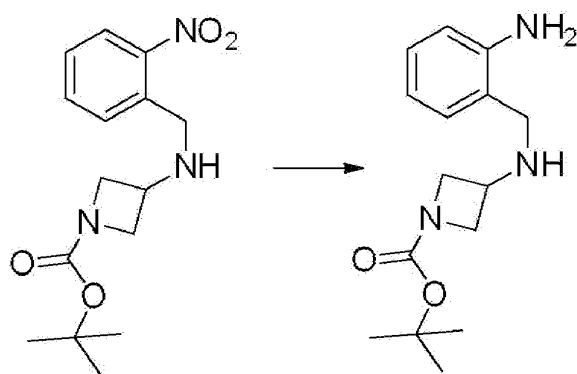
2-ニトロベンズアルデヒド (3.000 g、19.852 mmol)、tert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート (3.419 g、19.852 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.415 g、39.704 mmol)、および酢酸 (2.273 mL、39.704 mmol) を室温で 1,2-ジクロロエタン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (3.600 g、59.0%) を無色オイルとして得た。

20

【0 2 3 7】

【ステップ 2】 tert-ブチル 3-((2-アミノベンジル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化 7 1】



30

【0 2 3 8】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 3-((2-ニトロベンジル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート (3.600 g、11.713 mmol) を室温でメタノール (30 mL) に溶かし、10%-Pd/C (360 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (3.000 g、92.3%、無色オイル)。

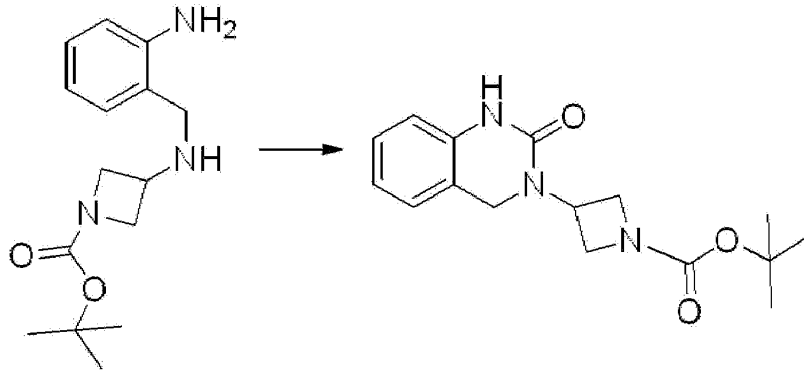
40

【0 2 3 9】

【ステップ 3】 tert-ブチル 3-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 7 2】



10

【0 2 4 0】

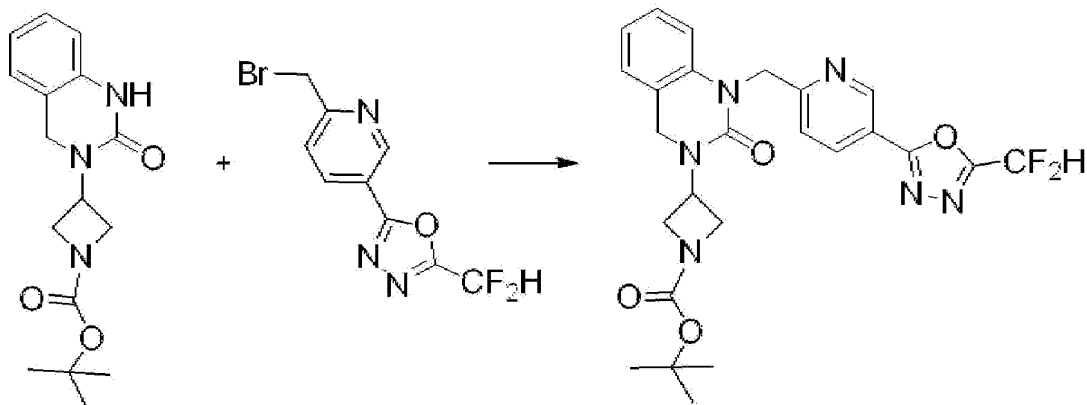
ステップ2で製造されたtert-ブチル3-((2-アミノベンジル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(3.000g、10.816mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.929g、11.897mmol)を室温でテトラヒドロフラン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.300g、39.6%)を白色固体として得た。

20

【0 2 4 1】

【ステップ4】tert-ブチル3-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化 7 3】



30

【0 2 4 2】

ステップ3で製造されたtert-ブチル3-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.659mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.040g、0.989mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.210g、0.725mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(

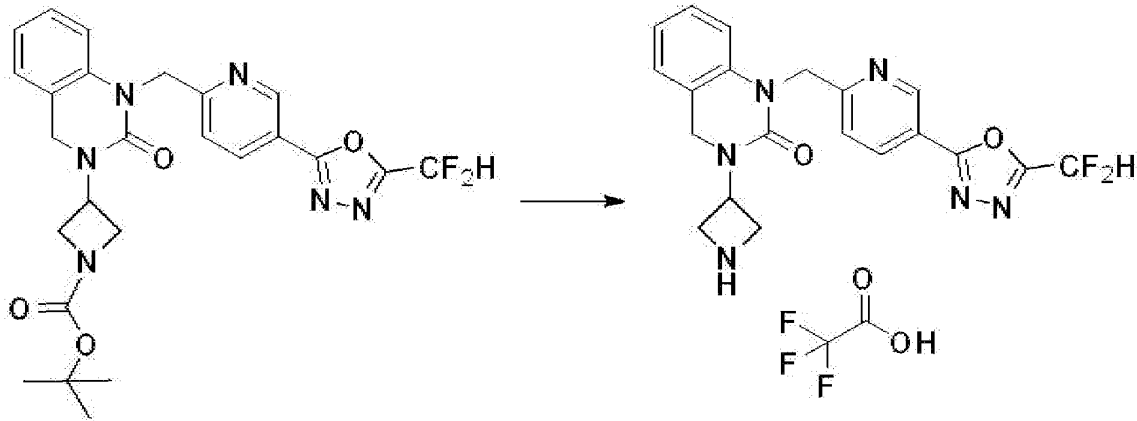
40

50

SiO₂、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.150 g、44.4%）を無色オイルとして得た。

【0243】

【ステップ5】 3-（アゼチジン-3-イル）-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3,4-ジヒドロキナゾリン-2（1H）-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成
【化74】



10

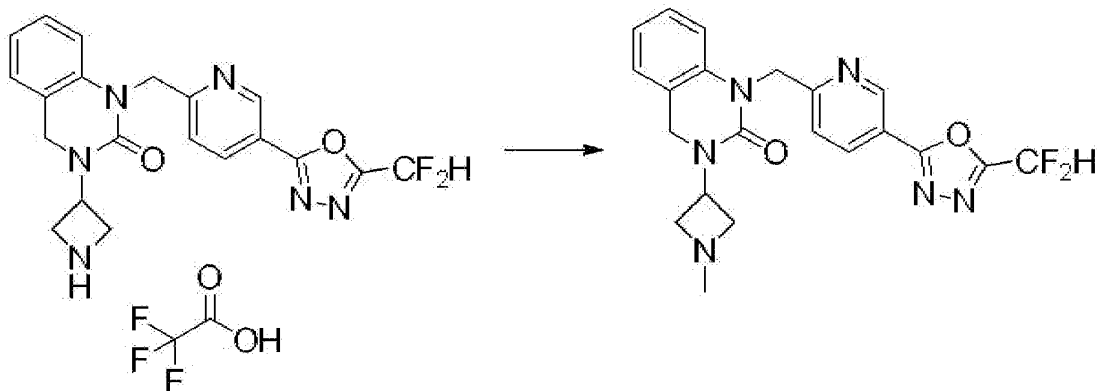
20

【0244】

ステップ4で製造されたtert-ブチル3-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3（2H）-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.150 g、0.293 mmol）およびトリフルオロ酢酸（0.448 mL、5.853 mmol）を室温でジクロロメタン（5 mL）に溶かした溶液を同じ温度で2時間攪拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.150 g、97.4%、黄色オイル）。

【0245】

【ステップ6】 化合物9の合成
【化75】



30

40

【0246】

ステップ5で製造された3-（アゼチジン-3-イル）-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3,4-ジヒドロキナゾリン-2（1H）-オン2,2,2-トリフルオロアセテート（0.150 g、0.285 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.050 mL、0.285 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を室温で30分間攪拌し、ホルムアルデヒド（37.00% solution、0.04

50

2 mL、0.570 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.121 g、0.570 mmol) を添加し、同じ温度で12時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、82.3%) を無色オイルとして得た。

【0247】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 0.25H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.25H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 4.15 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 427.3 (M⁺ + 1)。

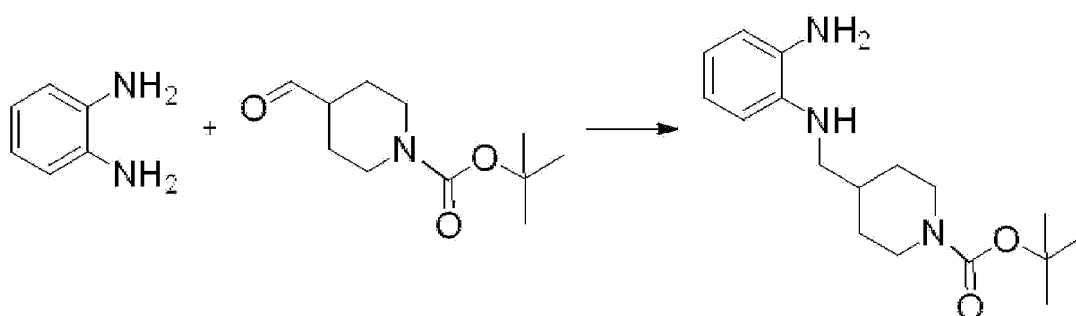
【0248】

実施例10: 化合物10の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0249】

【ステップ1】tert-ブチル4-((2-アミノフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化76】



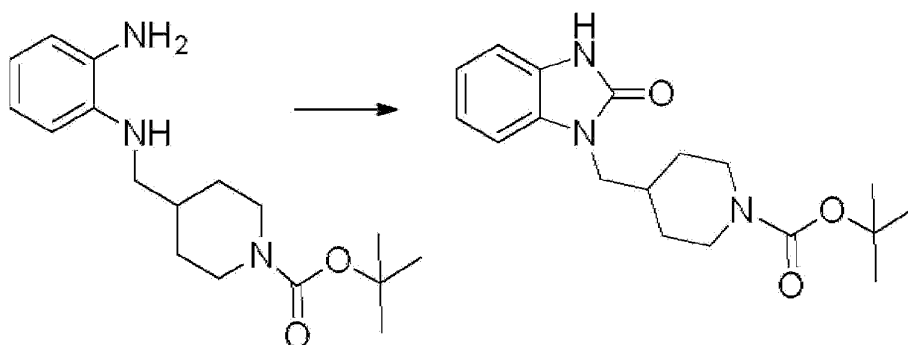
【0250】

ベンゼン-1,2-ジアミン (1.700 g、15.720 mmol)、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (10.059 g、47.161 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.664 g、31.441 mmol)、および酢酸 (1.800 mL、31.441 mmol) を室温で1,2-ジクロロエタン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.350 g、28.1%) を白色固体として得た。

【0251】

【ステップ2】tert-ブチル4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベン

ゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート の合成
【化 7 7】



10

【0252】

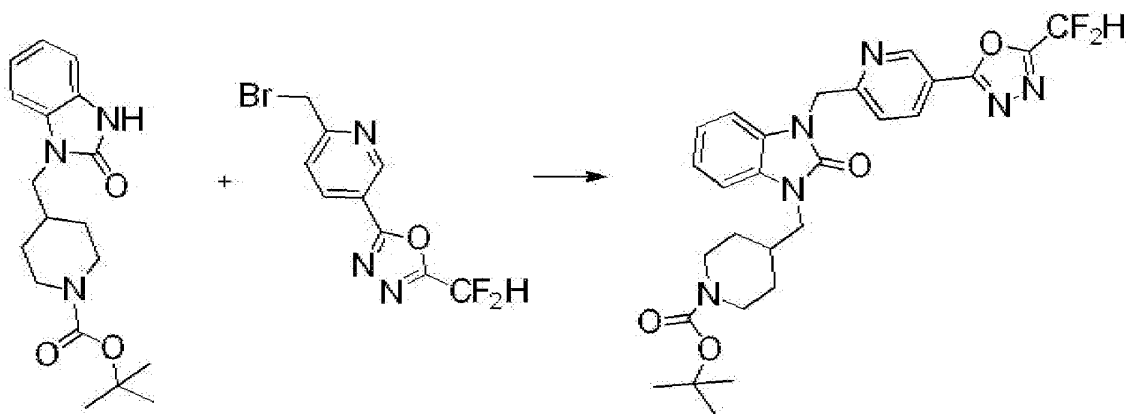
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.350g、4.420mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、0.788g、4.862mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(1g、68.3%)を白色固体として得た。

20

【0253】

【ステップ3】tert-ブチル4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 7 8】



30

【0254】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.200g、0.603mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.036g、0.905mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(bromomethyl)pyridin-3-yl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole(0.193g、0.664mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラ

40

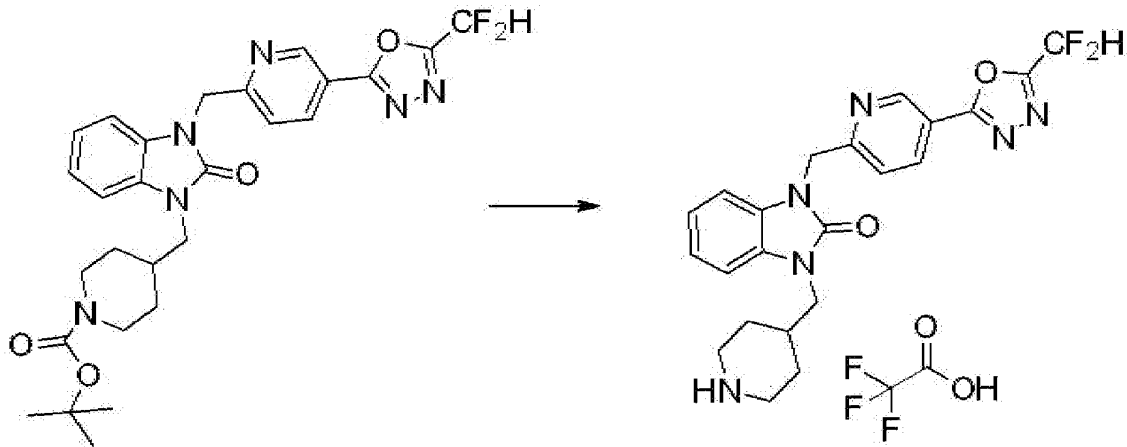
50

ムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.150 g、46.0%) を無色オイルとして得た。

【0255】

【ステップ4】 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化79】



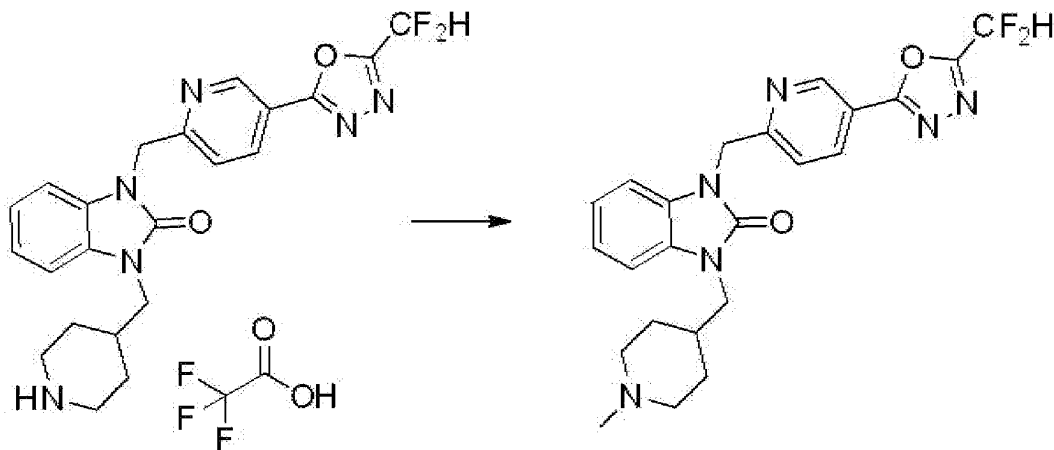
【0256】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.150 g、0.277 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.425 mL、5.550 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で2時間撹拌した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.150 g、97.5%、黄色オイル)。

【0257】

【ステップ5】 化合物10の合成

【化80】



【0258】

ステップ4で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

20

30

40

50

ト (0.150 g、0.271 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.047 mL、0.271 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を室温で 30 分間攪拌し、ホルムアルデヒド (37.00% solution、0.040 mL、0.542 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.115 g、0.542 mmol) を添加し、同じ温度で 12 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.080 g、65.1%) を無色オイルとして得た。

10

【0259】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 6.69 (m, 4H), 7.07 (s, 0.25H), 6.96 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.05 – 2.04 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 455.4 (M⁺ + 1)。

20

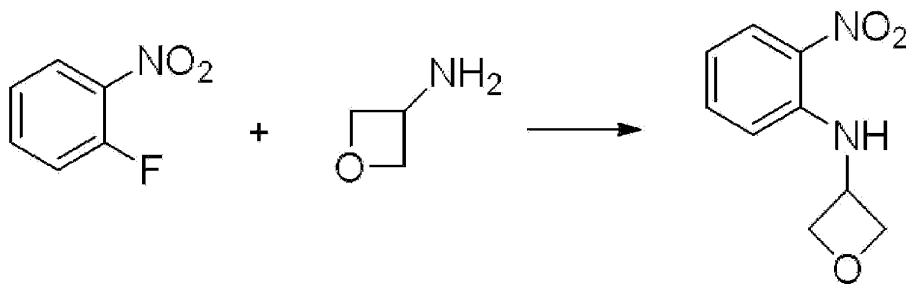
【0260】

実施例 11: 化合物 11 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0261】

【ステップ 1】N-(2-ニトロフェニル)オキセタン-3-アミンの合成

【化 81】



30

【0262】

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.000 g、14.174 mmol)、オキセタン-3-アミン (1.140 g、15.592 mmol)、および炭酸カリウム (3.918 g、28.349 mmol) を 70 °C でテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセレートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセレート/ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.750 g、63.6%) を無色オイルとして得た。

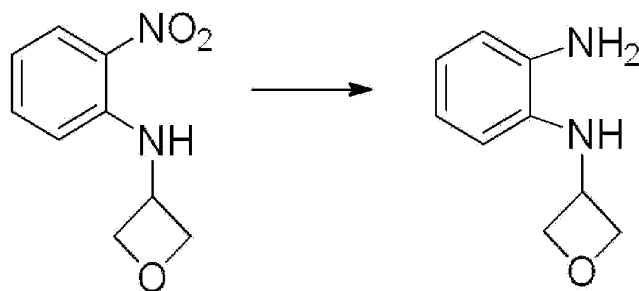
40

【0263】

【ステップ 2】N¹-(オキセタン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

50

【化 8 2】



10

【0 2 6 4】

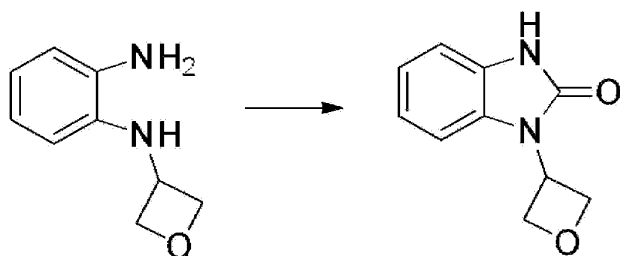
ステップ1で製造されたN-(2-ニトロフェニル)オキセタン-3-アミン(1.750g、9.012mmol)を室温でメタノール(30mL)に溶かし、10%-Pd/C(170mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.000g、67.6%、黄色オイル)。

【0 2 6 5】

【ステップ3】1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

20

【化 8 3】



【0 2 6 6】

30

ステップ2で製造されたN¹-(オキセタン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.000g、6.090mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.086g、6.699mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.400g、34.5%)を褐色固体として得た。

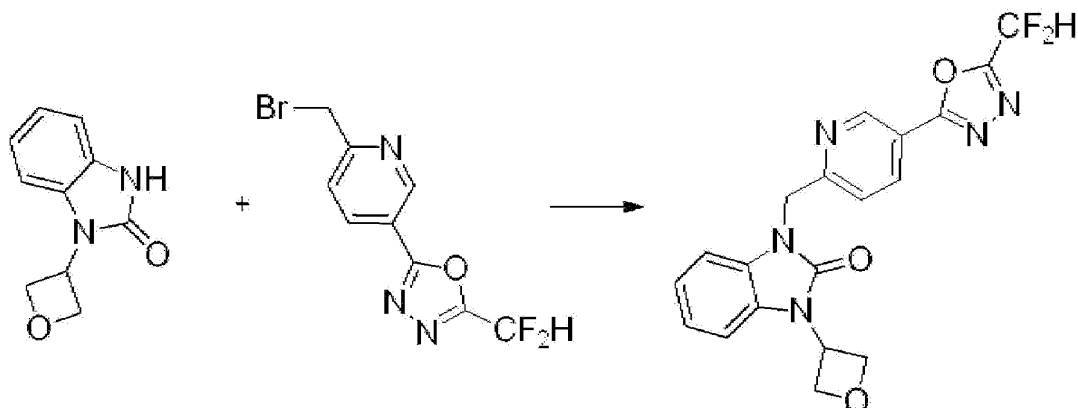
【0 2 6 7】

【ステップ4】化合物11の合成

40

50

【化 8 4】



10

【0268】

ステップ3で製造された1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.526mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%, 0.032g、0.789mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.168g、0.578mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110g、52.4%)を無色オイルとして得た。

20

【0269】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 – 9.30 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.26 – 5.23 (m, 2H), 5.18 – 5.15 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 400.3 (M⁺ + 1)。

30

【0270】

実施例12：化合物12の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

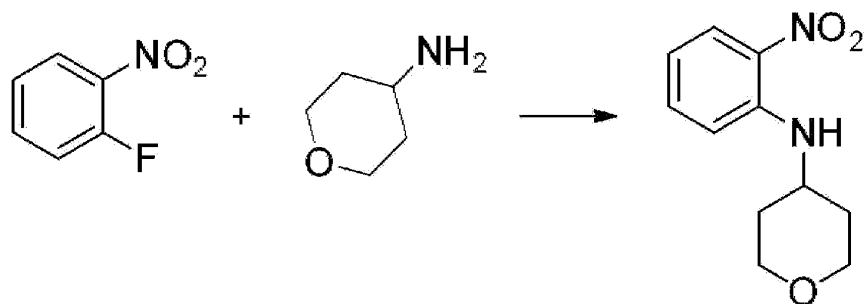
40

【0271】

[ステップ1] N-(2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの合成

50

【化 8 5】



10

【0 2 7 2】

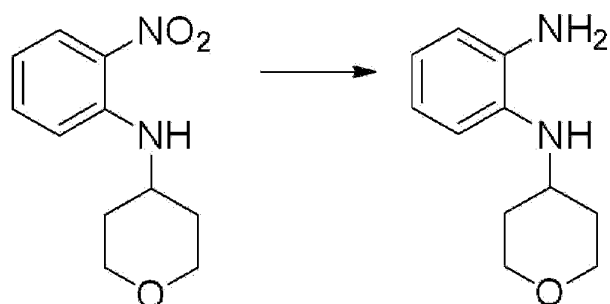
1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.000 g、14.174 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.577 g、15.592 mmol)、および炭酸カリウム (3.918 g、28.349 mmol) を 70℃ でテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.800 g、57.1%) を黄色オイルとして得た。

20

【0 2 7 3】

【ステップ 2】 N¹-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 8 6】



30

【0 2 7 4】

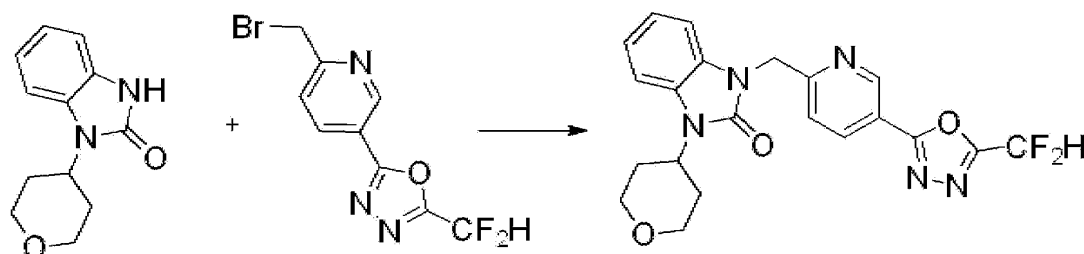
ステップ 1 で製造された N-(2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.800 g、8.099 mmol) を室温でメタノール (30 mL) に溶かし、0.1%-Pd/C (180 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (1.710 g、109.8%、黄色オイル)。

40

【0 2 7 5】

【ステップ 3】 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

50

NCC1=CC=C(C=C1)OCC(F)(F)F>>O=C1NC2=CC=CC=C2N(C1)OCC(F)(F)F

50

. 17 - 4.13 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H),
2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H);
LRMS (ES) m/z 428.3 ($M^+ + 1$).

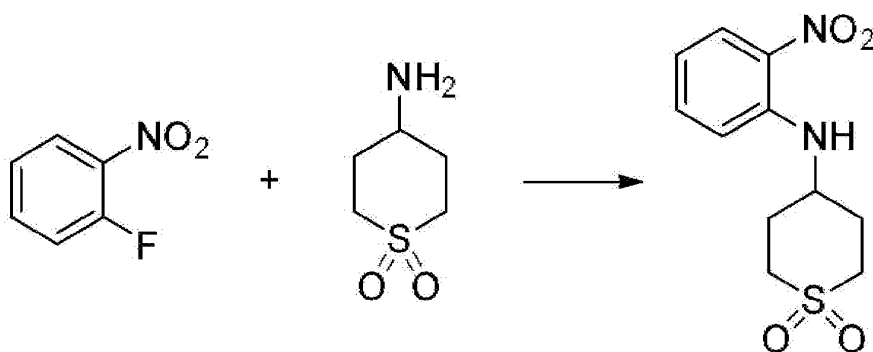
【0280】

実施例13：化合物13の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0281】

【ステップ1】4-((2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシドの合成

【化89】



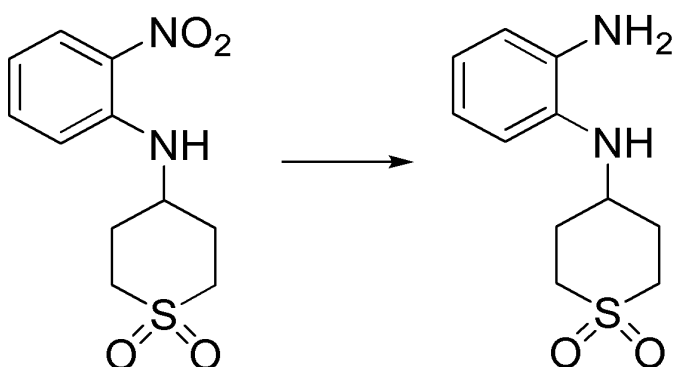
【0282】

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (1.710 g、12.119 mmol)、4-アミノテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (1.808 g、12.119 mmol)、およびトリエチルアミン (3.378 mL、24.238 mmol) を90℃でN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で24時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセテート (20 mL) およびヘキサン (10 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (1.730 g、52.8%) を黄色固体として得た。

【0283】

【ステップ2】4-((2-アミノフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシドの合成

【化90】



【0284】

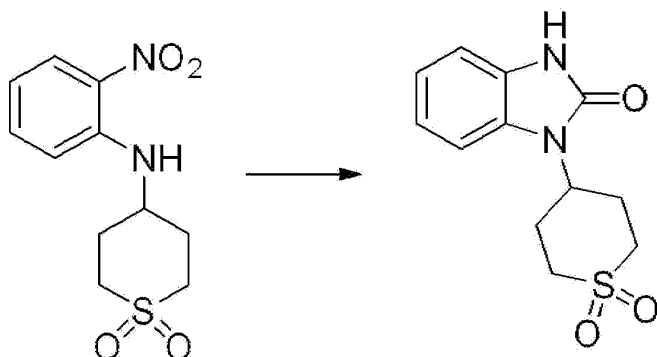
ステップ1で製造された4-((2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (1.730 g、8.268 mmol) を室温でメタノー

ル (30 mL) に溶かし、10% - Pd/C (170 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.310 g、15.6%、白色固体)。

【0285】

【ステップ3】 1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化91】



10

【0286】

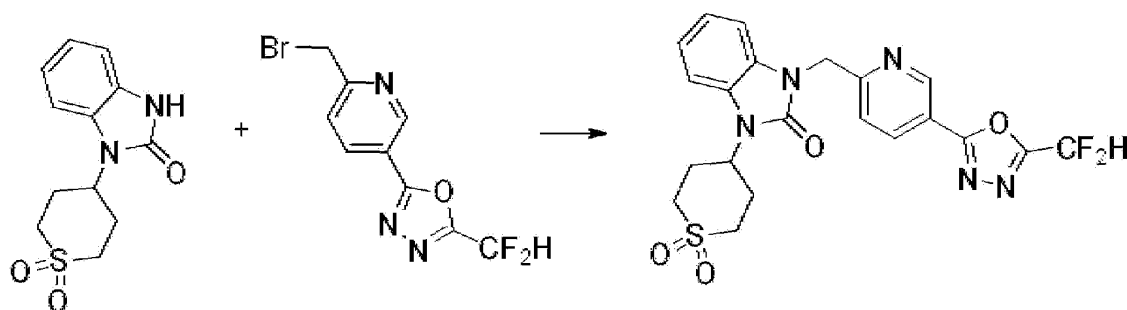
ステップ2で製造された4- ((2-アミノフェニル) アミノ) テトラヒドロ-2H-チオピラン1, 1-ジオキシド (0.310 g、1.290 mmol) および1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、0.230 g、1.419 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=0% → 70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.220 g、64.0%) を白色固体として得た。

20

【0287】

【ステップ4】 化合物13の合成

【化92】



30

40

【0288】

ステップ3で製造された1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.375 mmol) を0℃でN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.023 g、0.563 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2- (6- (プロモメチル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (0.120 g、0.413 mmol) を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫

50

酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.100 g、56.0%）を無色オイルとして得た。

【0289】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.32 – 3.08 (m, 6H), 2.28 – 2.24 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 476.4 ($\text{M}^+ + 1$).

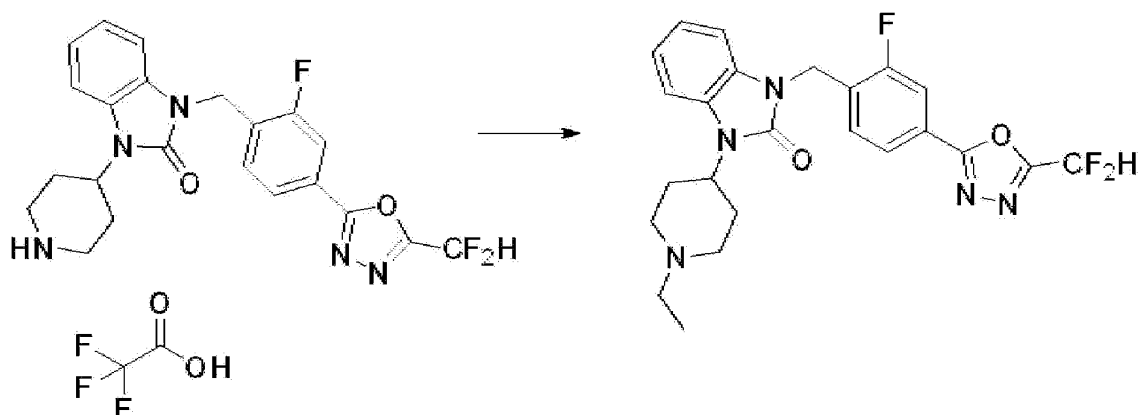
【0290】

実施例14：化合物14の合成、1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-エチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0291】

【ステップ1】化合物14の合成

【化93】



【0292】

1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート（0.323 g、0.579 mmol）、アセトアルデヒド（0.051 g、1.159 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.101 mL、0.579 mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.246 g、1.159 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を同じ温度で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.180 g、65.9%）を無色オイルとして得た。

【0293】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.51 – 4.46 (m

, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 2H), 2.52 – 2.49 (m, 4H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.87 (m, 2H), 1.17 – 1.14 (m, 3H)。

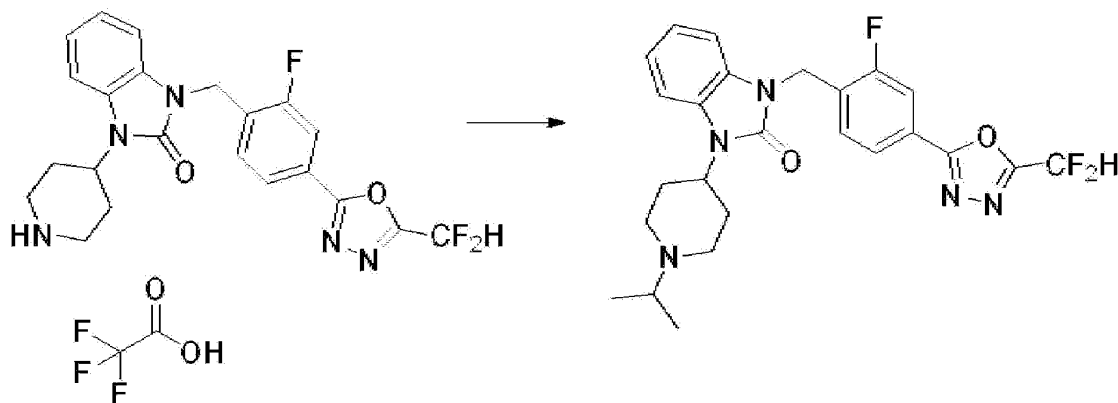
【0294】

実施例15：化合物15の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0295】

【ステップ1】化合物15の合成

【化94】



【0296】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300g、0.538mmol)、アセトン(0.080mL、1.076mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.094mL、0.538mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.228g、1.076mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.200g、76.5%)を無色オイルとして得た。

【0297】

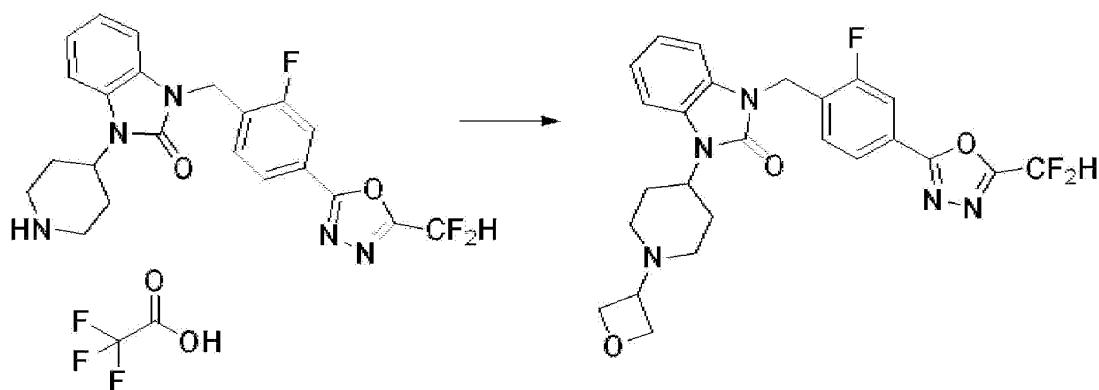
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 3H), 2.70 – 2.62 (m, 4H), 1.96 – 1.93 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 486.3 (M⁺ + 1)。

【0298】

実施例16：化合物16の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0299】

【ステップ1】 化合物16の合成
【化95】



10

【0300】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300 g、0.538 mmol)、オキセタン-3-オン(0.078 g、1.076 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.094 mL、0.538 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.228 g、1.076 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.180 g、67.0%)を無色オイルとして得た。

20

【0301】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.71 – 4.64 (m, 4H), 4.50 – 4.46 (m, 1H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 500.4 (M⁺ + 1)。

30

【0302】

実施例17: 化合物17の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

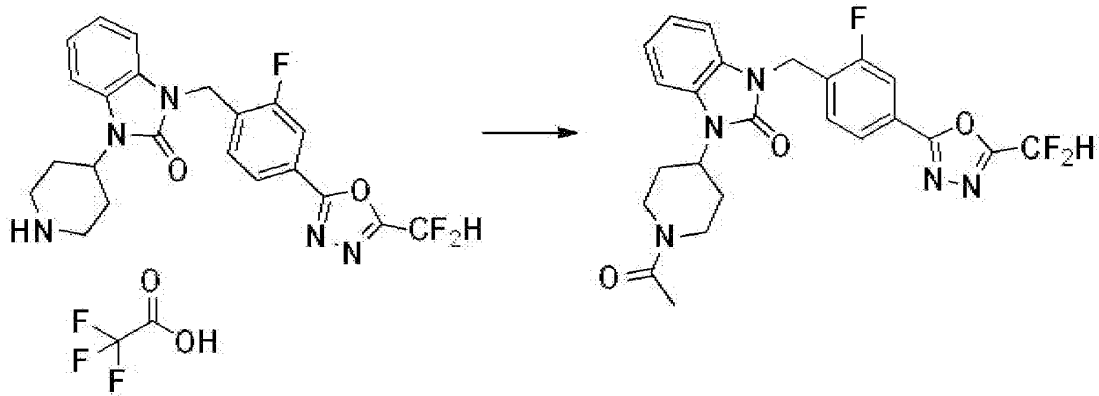
40

【0303】

【ステップ1】 化合物17の合成

50

【化 9 6】



10

【0304】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300 g、0.538 mmol)、塩化アセチル(0.077 mL、1.076 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.187 mL、1.076 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 g カートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110 g、42.1%)を無色オイルとして得た。

20

【0305】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 486.3 (M⁺ + 1)。

30

【0306】

実施例18：化合物18の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

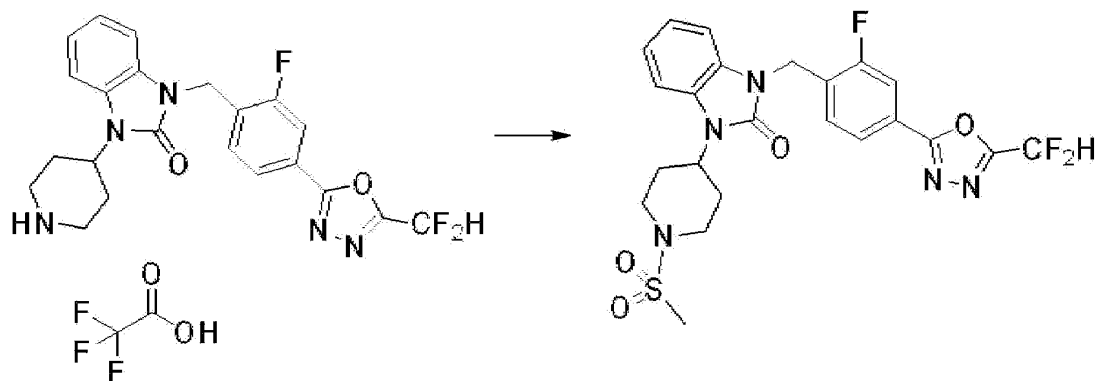
40

【0307】

[ステップ1] 化合物18の合成

50

【化 97】



10

【0308】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300 g、0.538 mmol)、メタンスルホンクロリド(0.083 mL、1.076 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.187 mL、1.076 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で8時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.150 g、53.4%)を白色固体として得た。

20

【0309】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.91 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.22 (s, 2H), 4.60 – 4.56 (m, 1H), 4.07 – 4.04 (m, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 5H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 507.2 (M⁺ + 1)。

30

【0310】

実施例19：化合物19の合成、1-(1-(1H-インドール-7-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

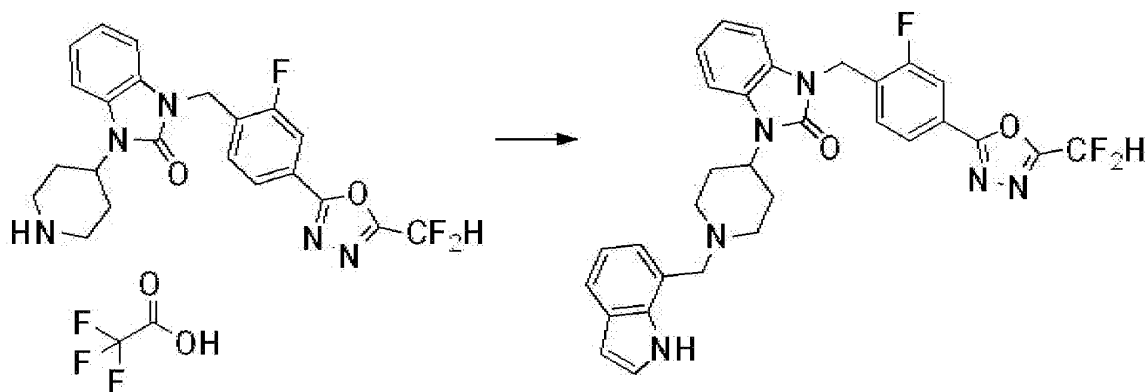
【0311】

【ステップ1】化合物19の合成

40

50

【化 98】



10

【0312】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200 g、0.359 mmol)、1H-インドール-7-カルバルデヒド(0.078 g、0.538 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.062 mL、0.359 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.152 g、0.718 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110 g、53.5%)を無色オイルとして得た。

20

【0313】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (br s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 5H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 574.4 (M⁺ + 1)。

30

【0314】

実施例20:化合物20の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

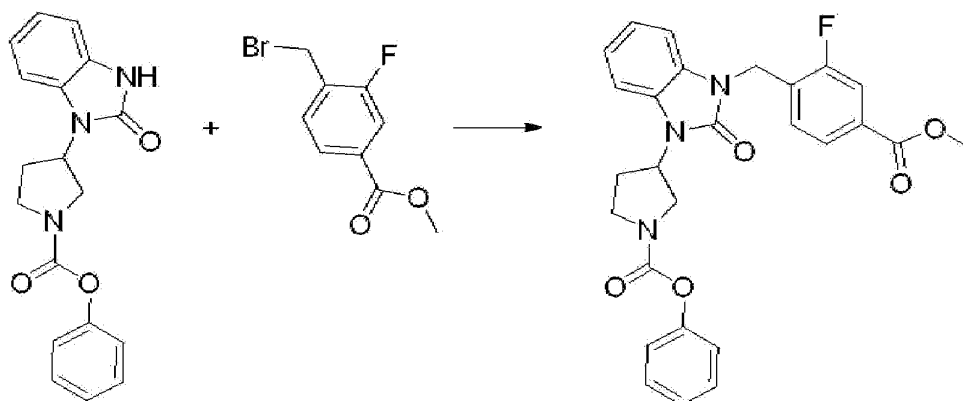
40

【0315】

[ステップ1] ベンジル3-(3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 99】



10

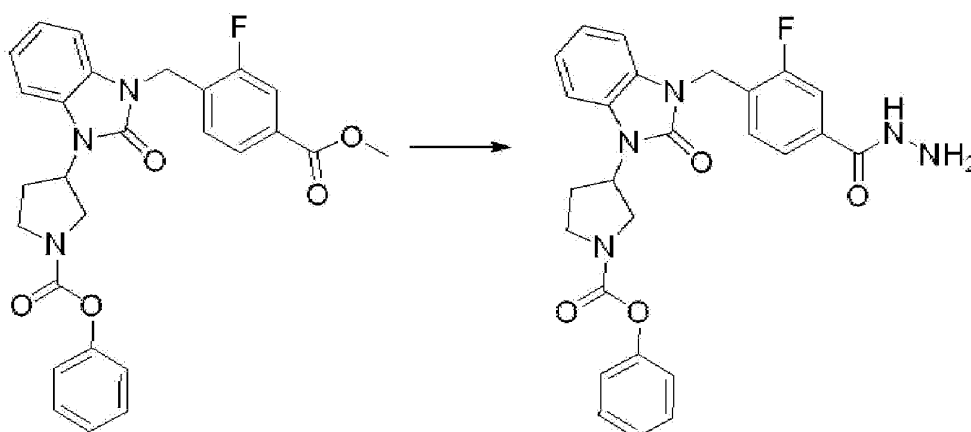
【0316】

ベンジル 3- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (0.580 g、1.719 mmol) を 0℃で N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.103 g、2.579 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物にメチル 4- (ブromoメチル) -3-フルオロベンゾエート (0.425 g、1.719 mmol) を添加し、室温で 3 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.780 g、90.1%) を無色オイルとして得た。

20

【0317】

【ステップ 2】ベンジル 3- (3- (2-フルオロ-4- (ヒドラジンカルボニル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成



30

【0318】

ステップ 1 で製造されたベンジル 3- (3- (2-フルオロ-4- (メトキシカルボニル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (0.780 g、1.549 mmol) およびヒドラジン-水合物 (1.506 mL、30.981 mmol) を 80℃でエタノール (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 12 時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.780 g、100.0%、無色オイル)。

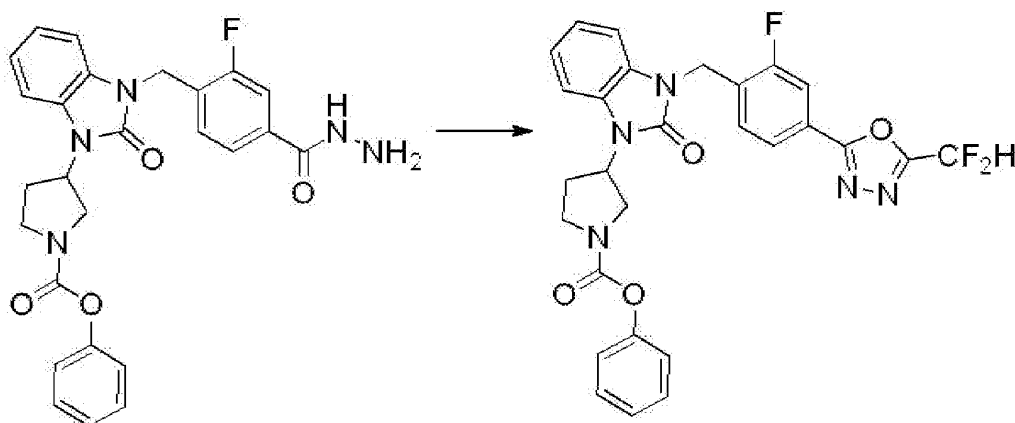
40

50

【0319】

【ステップ3】ベンジル3-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化100】



10

【0320】

ステップ2で製造されたベンジル3-(3-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.780g、1.549mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.578mL、4.647mmol)、およびイミダゾール(0.316g、4.647mmol)を45℃でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.700g、80.2%)を無色オイルとして得た。

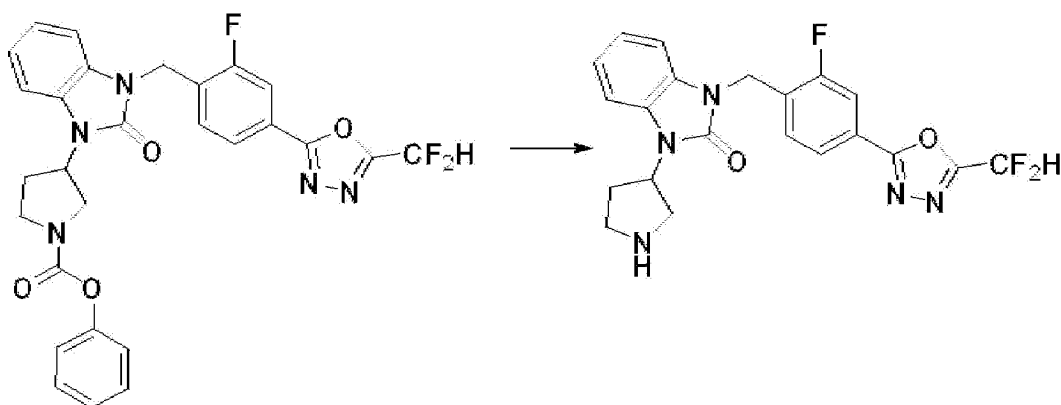
20

30

【0321】

【ステップ4】1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化101】



40

【0322】

ステップ3で製造されたベンジル3-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,

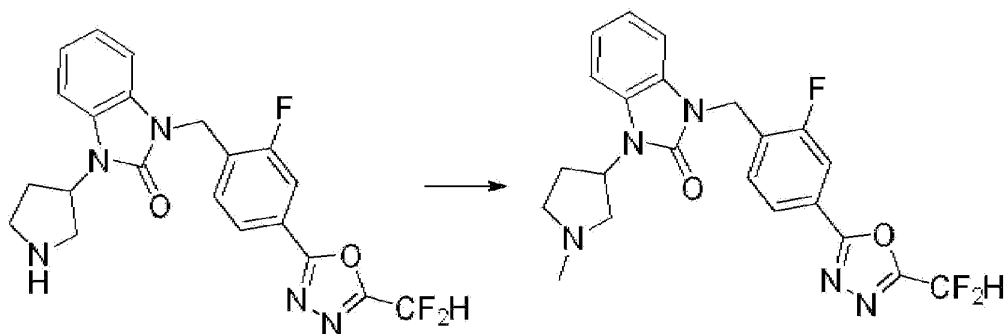
50

3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.700 g、1.242 mmol)を室温でメタノール(20 mL)に溶かし、10%-Pd/C(70 mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて12時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.500 g、93.7%、白色固体)。

【0323】

【ステップ5】化合物20の合成

【化102】



【0324】

ステップ4で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.190 g、0.442 mmol)、ホルムアルデヒド(0.027 g、0.885 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.188 g、0.885 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110 g、56.1%)を無色オイルとして得た。

【0325】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.60 – 7.58 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.26 – 5.23 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.17 – 3.13 (m, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 1H), 2.73 – 2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 – 2.31 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 444.4 (M⁺ + 1)。

【0326】

実施例21: 化合物21の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0327】

【ステップ1】化合物21の合成

10

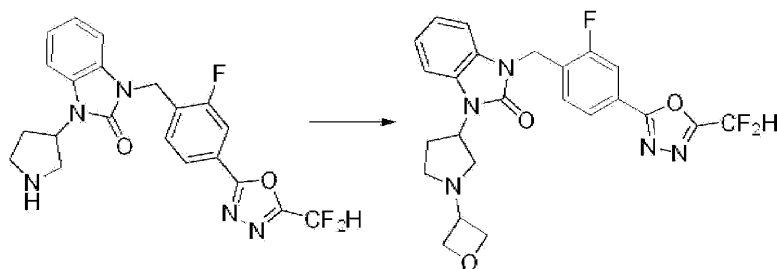
20

30

40

50

【化 103】



10

【0328】

1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.210g、0.489mmol)、オキセタン-3-オン(0.070g、0.978mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.207g、0.978mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.100g、42.1%)を無色オイルとして得た。

20

【0329】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.99 – 6.97 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.30 – 5.28 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.78 – 4.65 (m, 4H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 2H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 486.4 (M⁺ + 1)。

30

【0330】

実施例22:化合物22の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

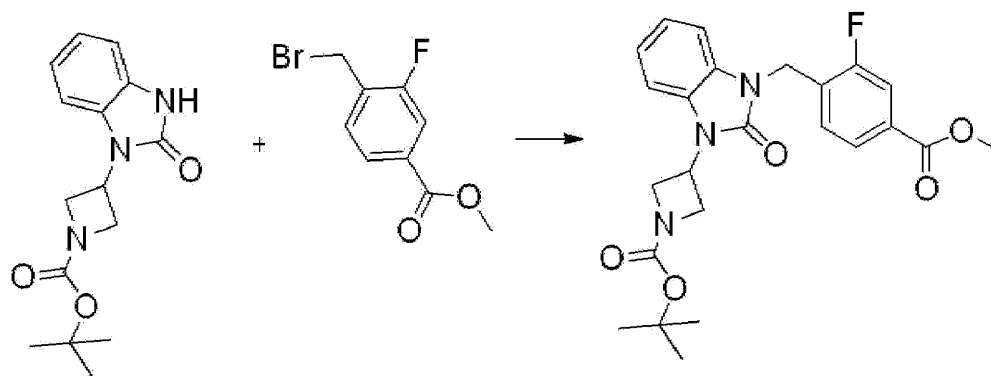
【0331】

[ステップ1] tert-ブチル3-(3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

40

50

【化104】



10

【0332】

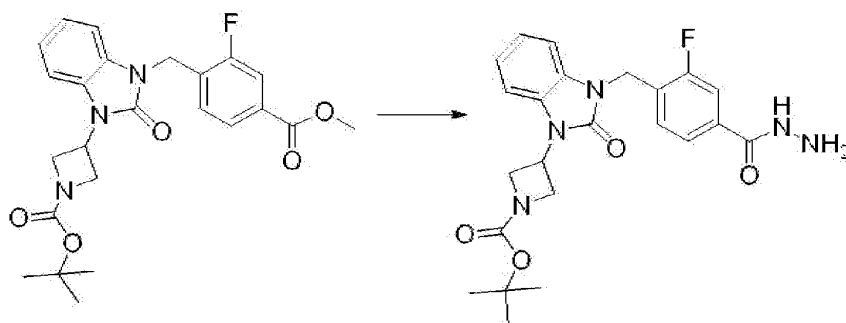
tert-ブチル3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.570g、1.970mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.118g、2.955mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物にメチル4-(プロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(0.487g、1.970mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.610g、68.0%)を無色オイルとして得た。

20

【0333】

【ステップ2】tert-ブチル3-(3-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化105】



30

【0334】

ステップ1で製造されたtert-ブチル3-(3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.610g、1.339mmol)およびヒドラジン-水和物(1.302mL、26.784mmol)を80℃でエタノール(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.610g、100.0%、無色オイル)。

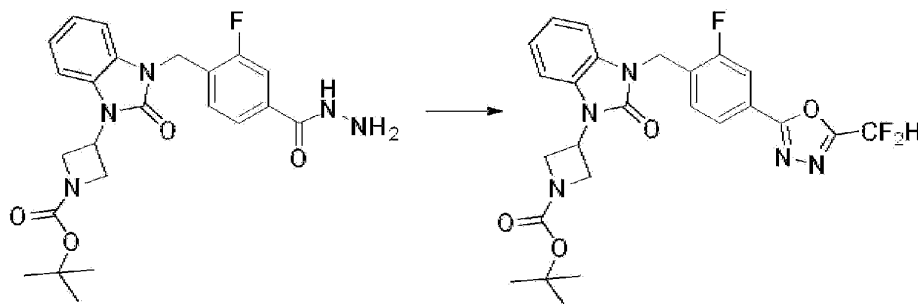
40

【0335】

【ステップ3】tert-ブチル3-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-

50

【化 1 0 6】



ステップ2で製造されたtert-ブチル3-(3-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.610g、1.339mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.499mL、4.018mmol)、およびイミダゾール(0.274g、4.018mmol)を45℃でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.600g、86.9%)を無色オイルとして得た。

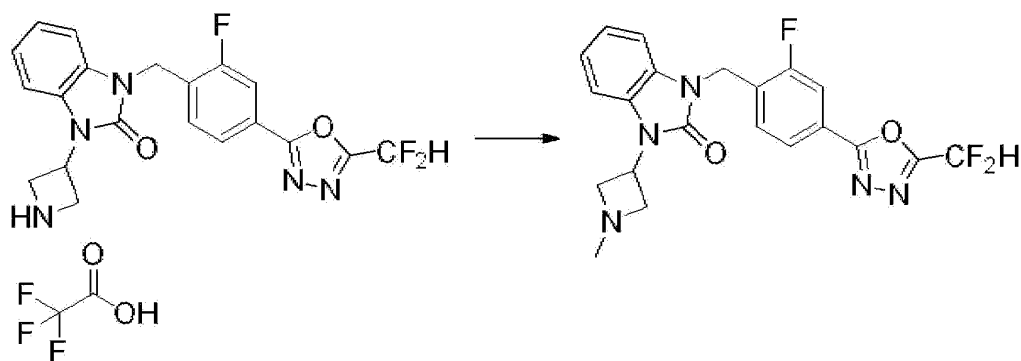
〔ステップ４〕 １－（アゼチジン－３－イル）－３－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－２－オン２，２，２－トリフルオロアセテートの合成

The reaction scheme illustrates the deprotection of a Boc-protected intermediate. The starting material is a benzimidazole derivative where the pyrrolidine ring is protected with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The benzimidazole core is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2-(hydrofluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl group. The reaction proceeds to yield the free amine product, where the Boc group is removed, and a molecule of 2,2,2-trifluoroacetic acid is released as a byproduct.

ステップ3で製造されたtert-ブチル3-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.600g、1.164mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.783mL、23.279mmol)を室温でジクロロメタン(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加工製の精製過程なく使用した(0.600g、97.4%、黄色オイル)。

【 0 3 3 9 】

【ステップ 5】 化合物 22 の合成
【化 108】



10

【0340】

ステップ 4 で製造された 1- (アゼチジン-3-イル)-3- (4- (5- (ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (0.300 g、0.567 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.099 mL、0.567 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を室温で 30 分間攪拌し、ホルムアルデヒド (0.034 g、1.133 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.240 g、1.133 mmol) を添加し、同じ温度で 12 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.160 g、65.8%) を無色オイルとして得た。

20

【0341】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 5.21 – 5.15 (m, 3H), 4.24 – 4.16 (m, 4H), 2.75 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 430.4 (M⁺ + 1)。

30

【0342】

実施例 23: 化合物 23 の合成、1- (4- (5- (ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3- (1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

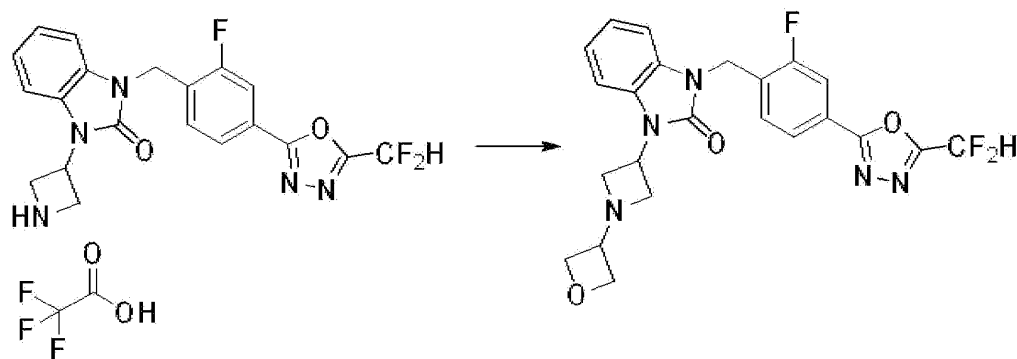
【0343】

【ステップ 1】 化合物 23 の合成

40

50

【化109】



10

【0344】

1-(アゼチジン-3-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300g、0.567mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.099mL、0.567mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を室温で30分間攪拌し、オキセタン-3-オン(0.082g、1.133mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.240g、1.133mmol)を添加し、同じ温度で12時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.100g、37.4%)を無色オイルとして得た。

20

【0345】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.19 (s, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 3.99 - 3.96 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 472.3 (M⁺ + 1)。

30

【0346】

実施例24:化合物24の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

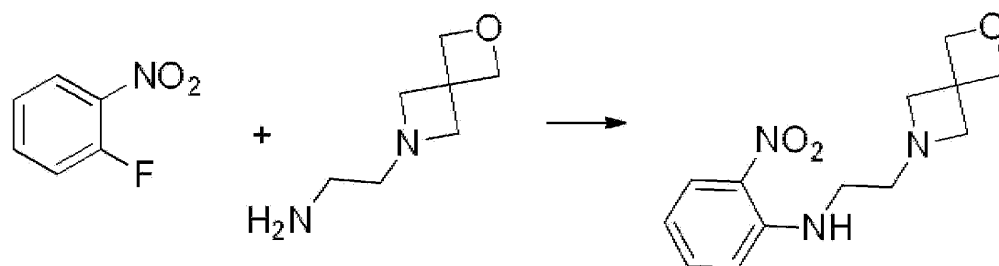
【0347】

【ステップ1】N-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-2-ニトロアニリンの合成

40

50

【化 1 1 0】



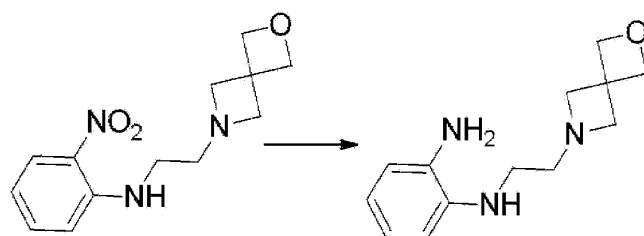
【0 3 4 8】

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (0.400 g、2.835 mmol)、2-(2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エタン-1-アミン (0.403 g、2.835 mmol)、および炭酸カリウム (0.784 g、5.670 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (20 mL) に溶かした溶液を2時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.388 g、52.0%) を黄色オイルとして得た。

【0 3 4 9】

【ステップ2】N¹-(2-(2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 1 1 1】



【0 3 5 0】

ステップ1で製造されたN-(2-(2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-2-ニトロアニリン (0.388 g、1.474 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度で10%-Pd/C (40 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて3時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.366 g、106.5%、褐色オイル)。

【0 3 5 1】

【ステップ3】1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

10

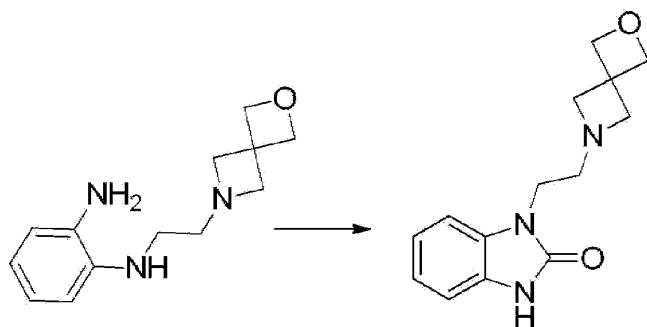
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

【0 3 5 2】

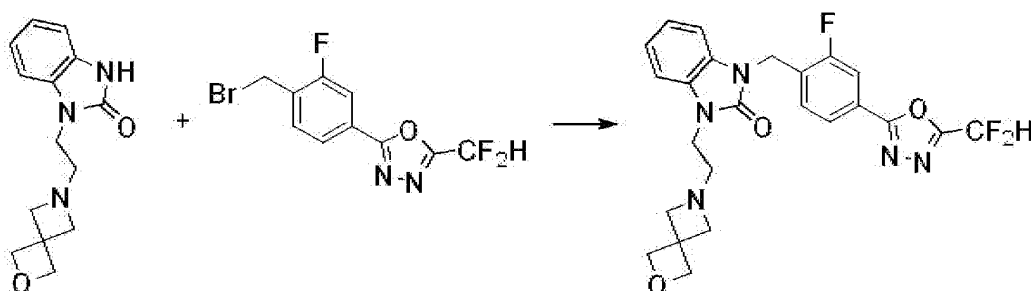
ステップ2で製造されたN¹-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(0.366 g、1.569 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.254 g、1.569 mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.330 g、81.1%)を褐色オイルとして得た。

20

【0 3 5 3】

【ステップ4】化合物24の合成

【化 1 1 3】



30

【0 3 5 4】

ステップ3で製造された1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100 g、0.386 mmol)および水素化ナトリウム(60.00%、0.017 g、0.424 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶かした溶液に、2-(4-(プロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.130 g、0.424 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.027 g、14.4%)を白色固体として得た。

40

【0 3 5 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.79 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 3.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.

50

77 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); LRMS (ES) m/z 486.4 ($M^+ + H$).

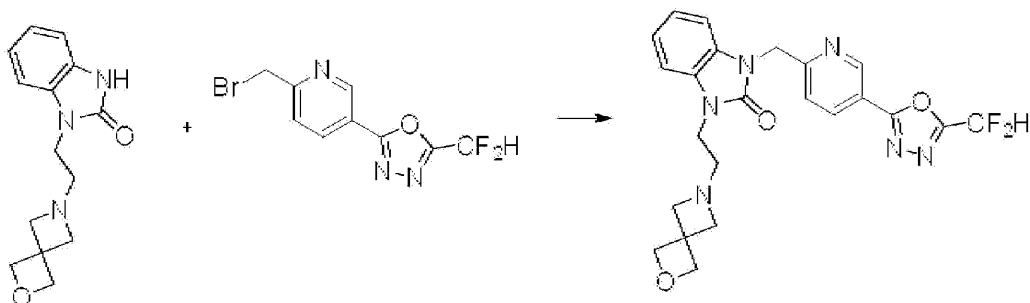
【0356】

実施例25：化合物25の合成、1-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0357】

【ステップ1】化合物25の合成

【化114】



【0358】

化合物24のステップ3で製造された1-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.115g、0.443mmol)および水素化ナトリウム(60.00%, 0.020g、0.488mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶かした溶液に、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.142g、0.488mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.083g、40.0%)を褐色オイルとして得た。

【0359】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (dd, $J = 2.2, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.79 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.89 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.76 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); LRMS (ES) m/z 469.4 ($M^+ + H$).

【0360】

実施例26：化合物26の合成、1-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0361】

【ステップ1】化合物26の合成

10

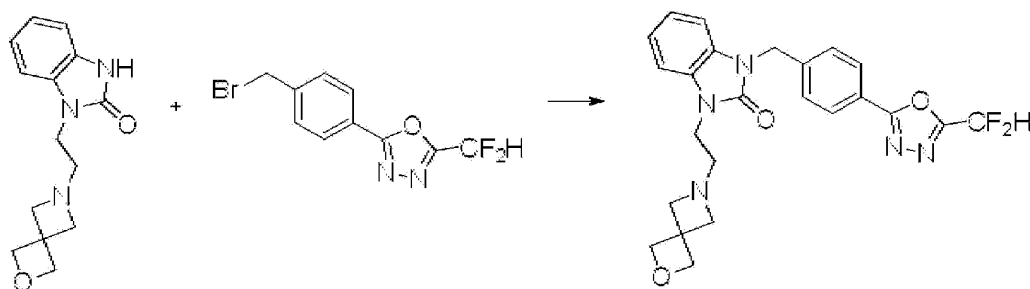
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

【0 3 6 2】

化合物 24 のステップ 3 で製造された 1-((2-((2-オキサー 6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) エチル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.115 g、0.443 mmol) および水素化ナトリウム (60.00%, 0.020 g、0.488 mmol) を 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶かした溶液に、2-((6-(プロモメチル) ピリジン-3-イル) -5-(ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (0.142 g、0.488 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.083 g、40.0%) を褐色オイルとして得た。

20

【0 3 6 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.79 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 469.4 (M⁺ + H)。

30

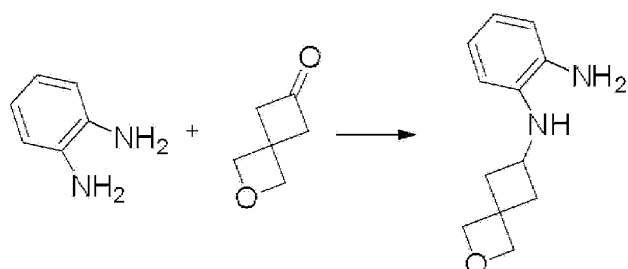
【0 3 6 4】

実施例 27: 化合物 27 の合成、1-((4-((5-(ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -3-((2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

【0 3 6 5】

【ステップ 1】 N¹-((2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

【化 1 1 6】



40

【0 3 6 6】

2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-オン (1.000 g、9.247 mmol)

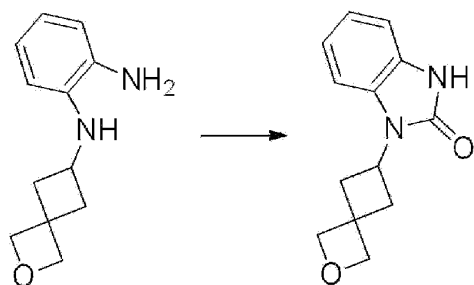
50

）および 1, 2-フェニレンジアミン (2.074 g、18.495 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.352 g、11.097 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=10%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.120 g、59.3%) を橙色固体として得た。

【0367】

【ステップ2】 1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化117】



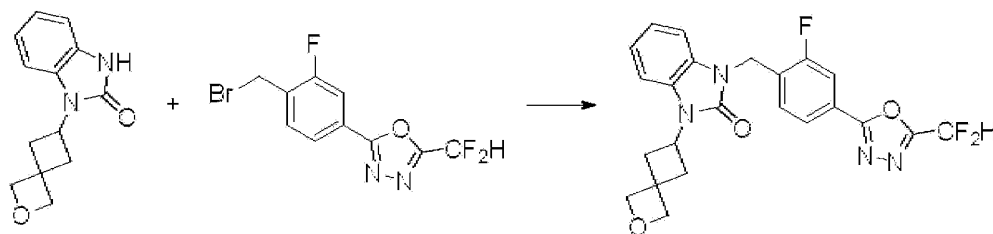
【0368】

ステップ1で製造された N¹-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンゼン-1, 2-ジアミン (1.120 g、5.483 mmol) および 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.889 g、5.483 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセートを入れて撹拌し、析出された固体を濾過し、エチルアセートで洗浄および乾燥して、表題化合物 (0.556 g、44.0%) をピンク色固体として得た。

【0369】

【ステップ3】 化合物 27 の合成

【化118】



【0370】

ステップ2で製造された 1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.434 mmol) および水素化ナトリウム (60.00%, 0.019 g、0.478 mmol) を 0℃で N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かした溶液に、2-(4-(ブROMOMETHYL)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (0.147 g、0.478 mmol) を添加し、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾

過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝10%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.136 g、68.6%）を白色固体として得た。

【0371】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 6.79 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.74 – 4.68 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 457.4 (M^+ + H)。

10

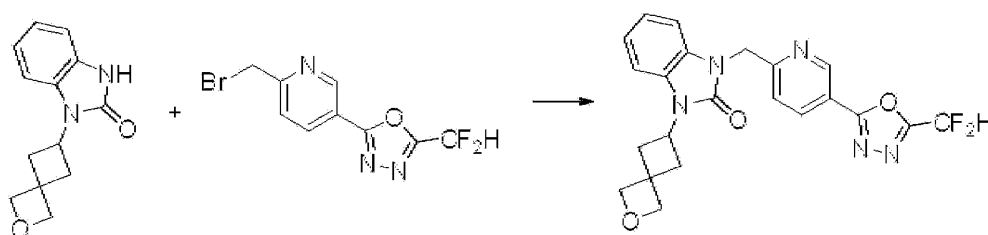
【0372】

実施例28：化合物28の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0373】

【ステップ1】化合物28の合成

【化119】



20

【0374】

化合物27のステップ2で製造された1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.434 mmol）および水素化ナトリウム（60.00%、0.019 g、0.478 mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）に溶かした溶液に、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール（0.139 g、0.478 mmol）を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝10%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.118 g、61.8%）を薄い橙色固体として得た。

30

【0375】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.81 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.74 – 4.70 (m, 1H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 440.4 (M^+ + H)。

40

【0376】

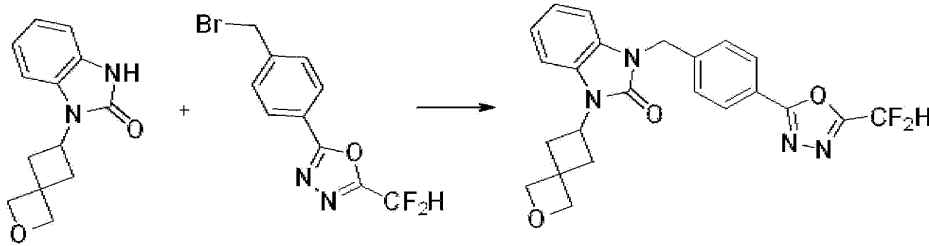
実施例29：化合物29の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタ

50

ン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン
【0377】

【ステップ1】化合物29の合成

【化120】



10

【0378】

化合物27のステップ2で製造された1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100 g、0.434 mmol)および水素化ナトリウム(60.00%、0.019 g、0.478 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶かした溶液に、2-(4-(プロモメチル)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.138 g、0.478 mmol)を添加し、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.137 g、72.0%)を白色固体として得た。

20

【0379】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 - 6.79 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 3.17 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 9.9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 439.4 (M⁺ + H)。

30

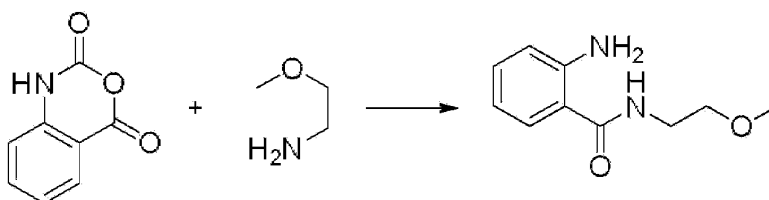
【0380】

実施例30:化合物30の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0381】

【ステップ1】2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミドの合成

【化121】



40

【0382】

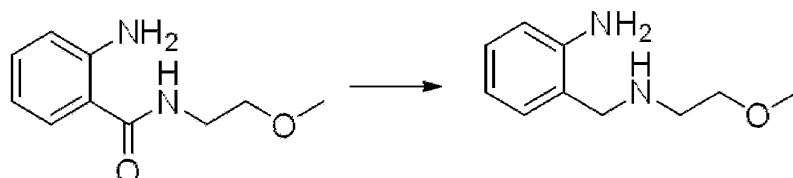
2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン(10.000 g、61.301 mmol)、2-メトキシエタン-1-アミン(4.604 g、61.301 mmol)、およびトリエチルアミン(8.544 mL、61.301 mmol)を80℃でエタノール(50 mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した後、温度

50

を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→30%）で精製および濃縮して、表題化合物（9.800 g、82.3%）を無色オイルとして得た。

【0383】

【ステップ2】 2-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)アニリンの合成
【化122】



10

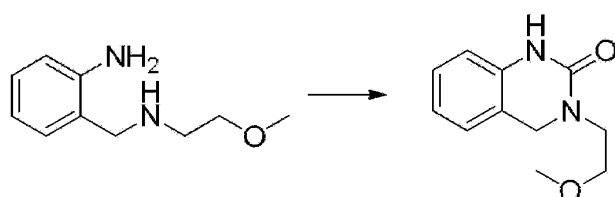
【0384】

ステップ1で製造された2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド（3.670 g、18.895 mmol）をジクロロメタン（5 mL）に溶かし、0℃でリチウムアルミニウムヒドリド（2.00 M solution in THF、25.508 mL、51.017 mmol）を添加して同じ温度で30時間攪拌し、60℃で12時間さらに攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（3.300 g、96.9%、無色オイル）。

20

【0385】

【ステップ3】 3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成
【化123】



30

【0386】

ステップ2で製造された2-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)アニリン（2.700 g、14.979 mmol）および1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI、2.429 g、14.979 mmol）を室温でテトラヒドロフラン（30 mL）に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.000 g、64.7%）を白色固体として得た。

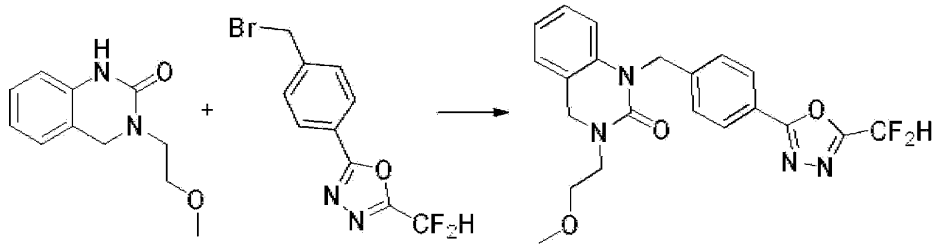
40

【0387】

【ステップ4】 化合物30の合成

50

【化124】



【0388】

ステップ3で製造された3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(0.100g、0.485mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.029g、0.727mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブROMOMETHYL)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.140g、0.485mmol)を添加し、室温で2時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.060g、29.9%)を無色オイルとして得た。

【0389】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.05 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.10 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 0.25H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 6.62 – 6.59 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.71 – 3.70 (m, 4H), 3.41 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 415.3 (M⁺ + 1)。

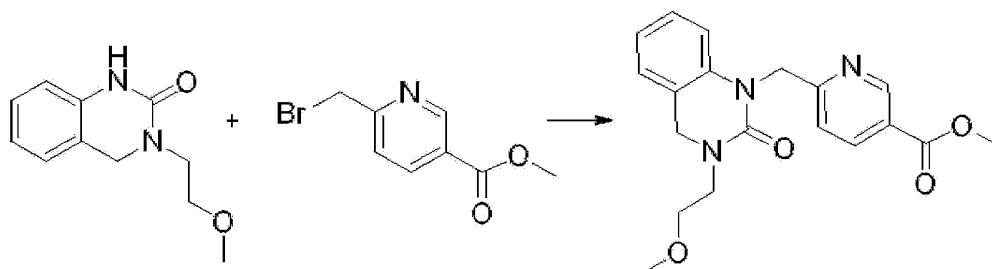
【0390】

実施例31：化合物31の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0391】

【ステップ1】1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化125】



【0392】

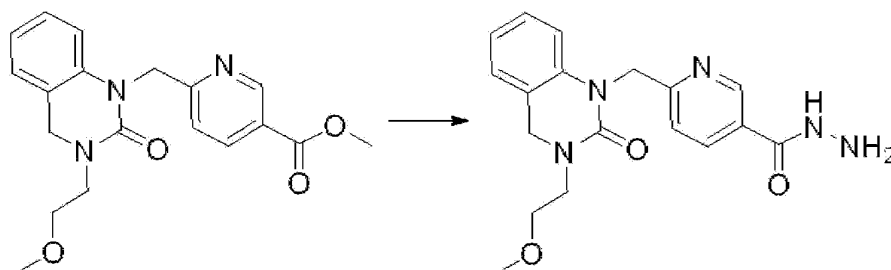
3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(0.100g、0.485mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.029g、0.727mmol)

）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-（6-（ブロモメチル）ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール（0.141 g、0.485 mmol）を添加し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→50％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.080 g、39.7％）を無色オイルとして得た。

【0393】

【ステップ2】 6-（（3-（2-メトキシエチル）-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1（2H）-イル）メチル）ニコチノヒドラジドの合成

【化126】



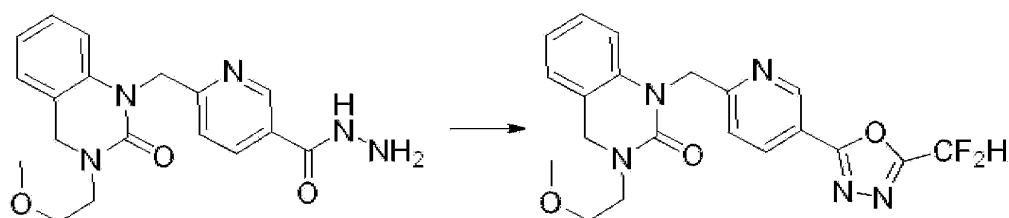
【0394】

ステップ1で製造されたメチル6-（（3-（2-メトキシエチル）-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1（2H）-イル）メチル）ニコチネート（0.300 g、0.844 mmol）およびヒドラジン-水和物（0.821 mL、16.883 mmol）を80℃でエタノール（20 mL）に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.300 g、100.0％、白色固体）。

【0395】

【ステップ3】 化合物31の合成

【化127】



【0396】

ステップ2で製造された6-（（3-（2-メトキシエチル）-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1（2H）-イル）メチル）ニコチノヒドラジド（0.240 g、0.675 mmol）、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.252 mL、2.026 mmol）、およびイミダゾール（0.138 g、2.026 mmol）を45℃でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→50％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.150 g、53.5％）を無色オイルとして得た。

【0397】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 6.69 – 6.67 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.40 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 416.4 ($\text{M}^+ + 1$).

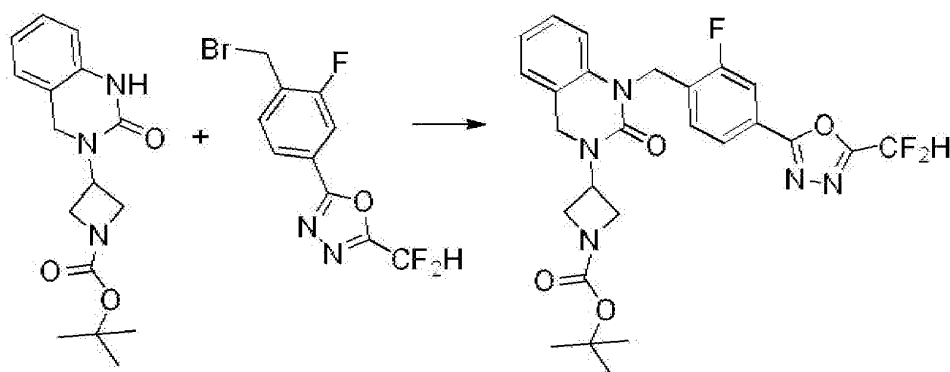
【0398】

実施例32：化合物32の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0399】

【ステップ1】tert-ブチル3-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化128】



【0400】

tert-ブチル3-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.469 g, 1.546 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%, 0.093 g, 2.319 mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.475 g, 1.546 mmol)を添加し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、12 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.410 g, 50.1%)を無色オイルとして得た。

【0401】

【ステップ2】3-(アゼチジン-3-イル)-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

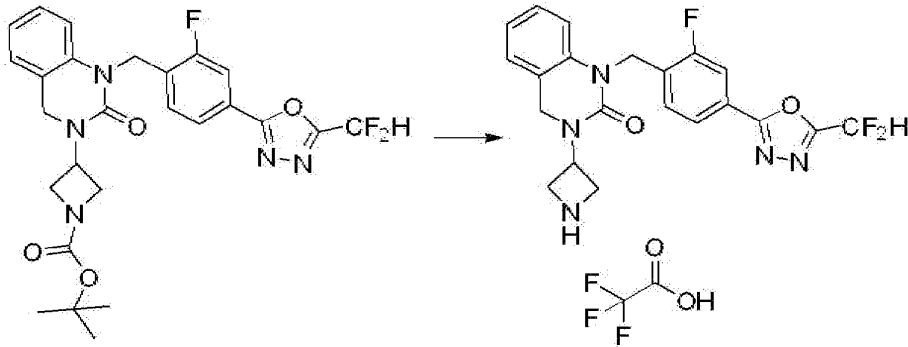
20

30

40

50

【化129】



10

【0402】

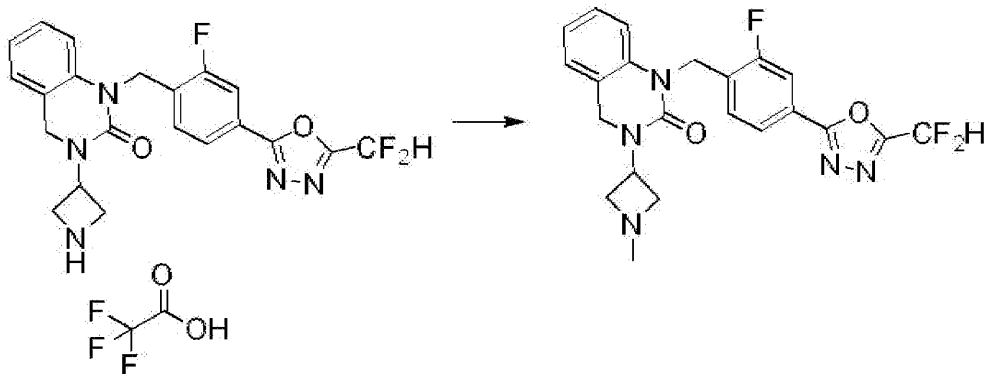
ステップ1で製造されたtert-ブチル3-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.420g、0.793mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.607mL、7.932mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.420g、97.4%、褐色オイル)。

20

【0403】

【ステップ3】化合物32の合成

【化130】



30

【0404】

ステップ2で製造された3-(アゼチジン-3-イル)-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.368mmol)、ホルムアルデヒド(0.022g、0.736mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.064mL、0.368mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.156g、0.736mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110g、67.4%)を無色オイルとして得た。

40

【0405】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.15 – 7.12

50

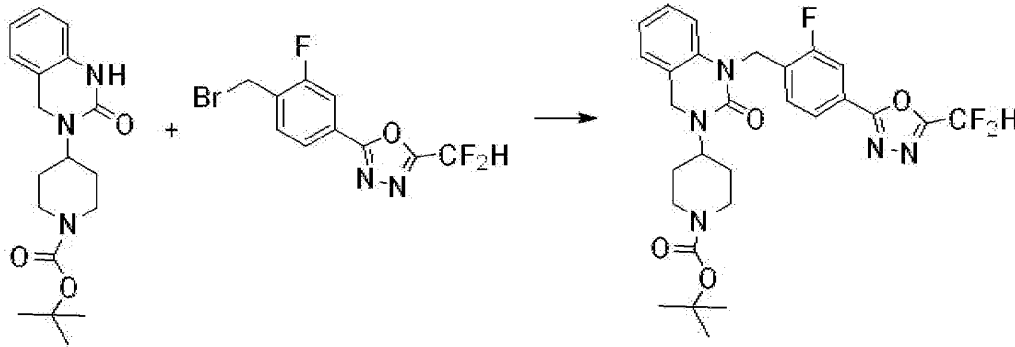
(m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 2.78 – 2.76 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 476.4 (M⁺ + 1)。

【0406】

実施例33：化合物33の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0407】

【ステップ1】tert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



【0408】

tert-ブチル4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.685g、2.067mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.124g、3.100mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.635g、2.067mmol)を添加し、室温で2時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.530g、46.0%)を無色オイルとして得た。

【0409】

【ステップ2】1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

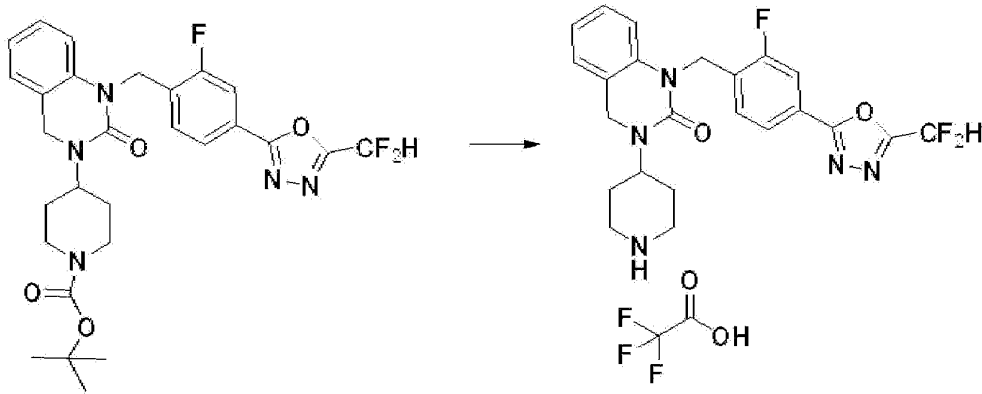
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

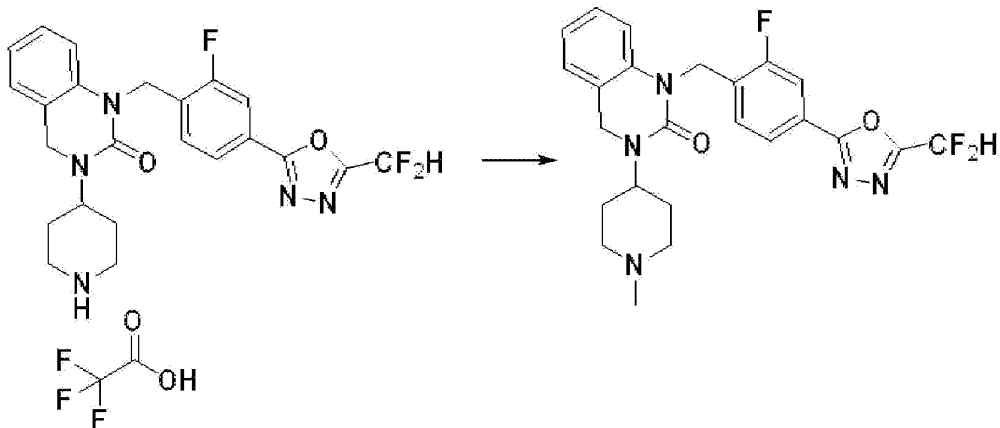
【0 4 1 0】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.530g、0.951mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.728mL、9.506mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.530g、97.6%、褐色オイル)。

20

【ステップ3】化合物33の合成

【化 1 3 3】



30

【0 4 1 1】

ステップ2で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.350mmol)、ホルムアルデヒド(0.021g、0.700mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.061mL、0.350mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.148g、0.700mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.100g、60.6%)を白色発泡固体として得た。

40

【0 4 1 2】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 5H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.95 – 1.91 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 472.4 ($\text{M}^+ + 1$).

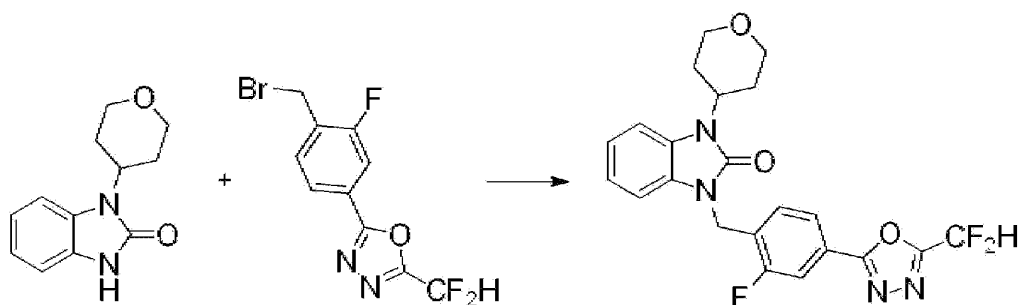
【0413】

実施例34：化合物34の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0414】

【ステップ1】化合物34の合成

【化134】



【0415】

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.458 mmol) を 0°C で N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.027 g、0.687 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (0.141 g、0.458 mmol) を添加し、室温で2時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.070 g、34.4%) を無色オイルとして得た。

【0416】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.22 (s, 2H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 1.85 – 1.81 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 445.3 ($\text{M}^+ + 1$).

【0417】

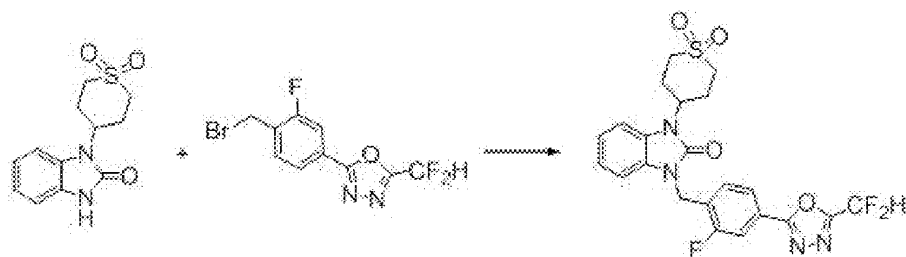
実施例35：化合物35の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1,1-ジオキシド

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]
イミダゾール-2-オン

【0418】

【ステップ1】化合物35の合成

【化135】



10

【0419】

1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.563mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.034g、0.845mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.173g、0.563mmol)を添加し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.080g、28.8%)を白色固体として得た。

20

【0420】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.03 – 7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 3.30 – 2.97 (m, 6H), 2.29 – 2.24 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 493.3 (M⁺ + 1)。

30

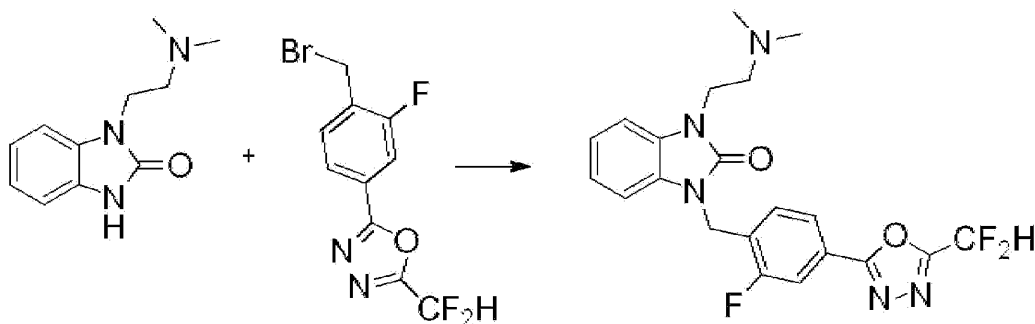
【0421】

実施例36：化合物36の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0422】

【ステップ1】化合物36の合成

【化136】



40

50

【0423】

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.731mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.044g、1.096mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.224g、0.731mmol)を添加し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.110g、34.9%)を無色オイルとして得た。

【0424】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 ~ 7.82 (m, 2H), 7.50 ~ 7.45 (m, 1H), 7.13 ~ 7.06 (m, 3H), 7.05 (s, 0.25H), 6.96 ~ 6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H)。

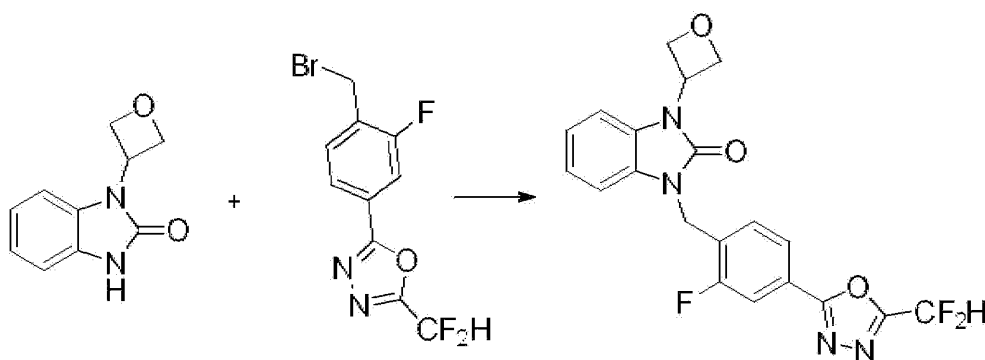
【0425】

実施例37:化合物37の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0426】

[ステップ1] 化合物37の合成

【化137】



【0427】

1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.200g、1.052mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.063g、1.577mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.646g、2.103mmol)を添加し、室温で2時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.160g、36.5%)を無色オイルとして得た。

【0428】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 0.25H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 6H)。

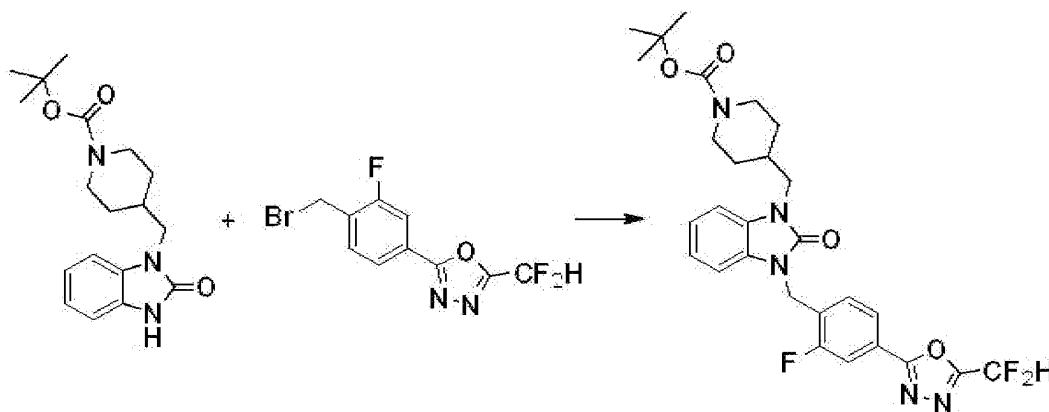
【0429】

実施例38：化合物38の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0430】

【ステップ1】tert-ブチル4-((3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化138】



【0431】

tert-ブチル4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.437 g、1.319 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.079 g、1.978 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブromoメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (0.810 g、2.637 mmol) を添加し、室温で2時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.550 g、74.8%) を無色オイルとして得た。

【0432】

【ステップ2】1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

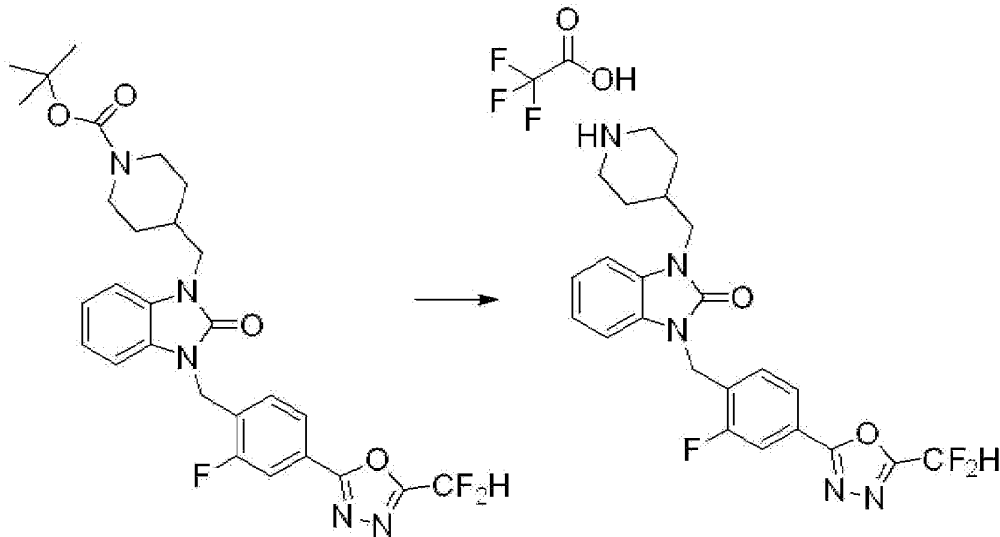
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

【 0 4 3 3】

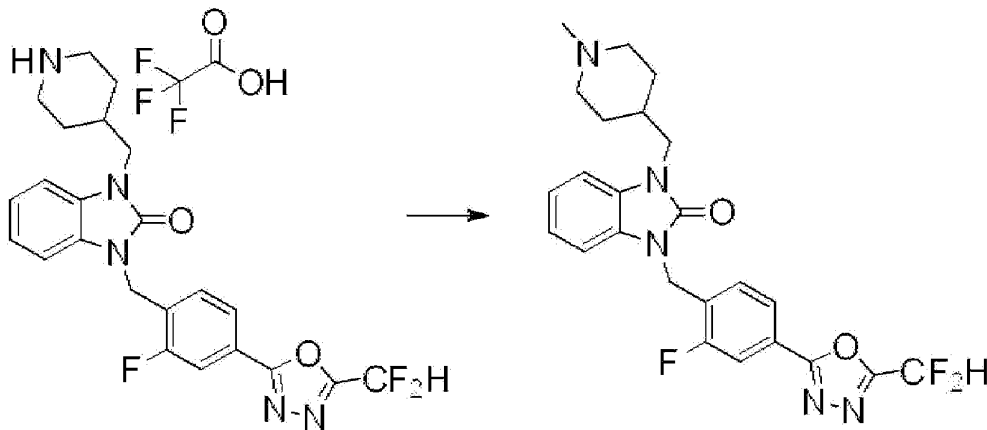
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.550g、0.986mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.511mL、19.728mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.570g、101.1%、褐色オイル)。

20

【 0 4 3 4】

【ステップ3】化合物38の合成

【化 1 4 0】



30

【 0 4 3 5】

ステップ2で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.350mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.061mL、0.350mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を室温で30分間攪拌し、ホルムアルデヒド(0.021g、0.700mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.558g、7.349mmol)を添加し、同じ温度で12時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメ

40

50

タンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.150 g、90.9%）を無色オイルとして得た。

【0436】

LRMS (ES) m/z 558.4 ($M^+ + 1$)。

【0437】

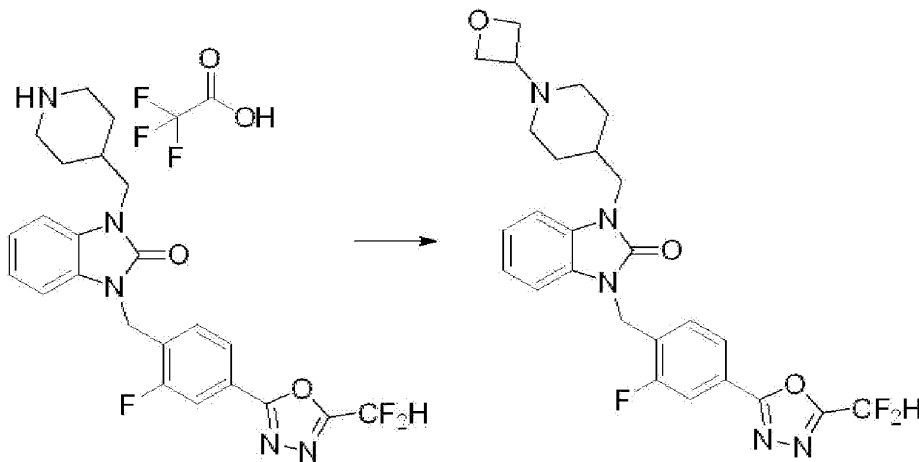
実施例 39：化合物 39 の合成、1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

【0438】

【ステップ1】化合物 39 の合成

【化141】



20

【0439】

1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン 2,2,2-トリフルオロアセテート（0.200 g、0.350 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.061 mL、0.350 mmol）をジクロロメタン（5 mL）に溶かした溶液を室温で 30 分間攪拌し、オキセタン-3-オン（0.050 g、0.700 mmol）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.558 g、7.349 mmol）を添加し、同じ温度で 12 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.100 g、55.6%）を無色オイルとして得た。

30

【0440】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 ~ 7.81 (m, 2 H), 7.45 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1 H), 7.13 ~ 7.01 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 6.96 ~ 6.94 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.65 ~ 4.58 (m, 4 H), 3.83 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.47 ~ 3.43 (m, 1 H), 2.77 ~ 2.74 (m, 2 H), 2.00 ~ 1.90 (m, 1 H), 1.84 ~ 1.72 (m, 4 H), 1.51 ~ 1.47

40

50

(m, 2H)。

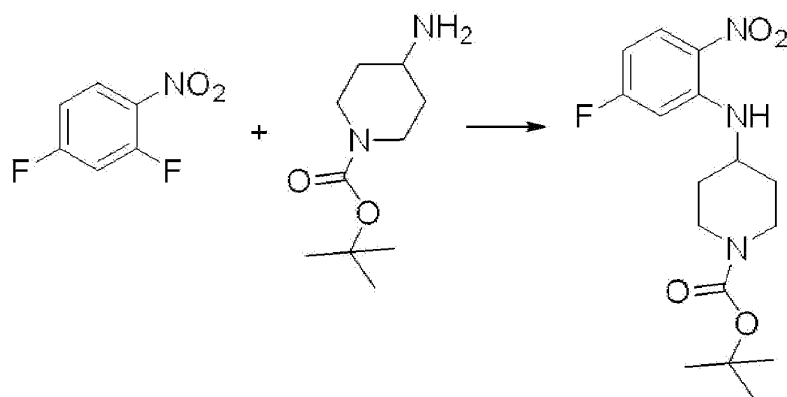
【0441】

実施例40：化合物40の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0442】

【ステップ1】tert-ブチル4-((5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化142】



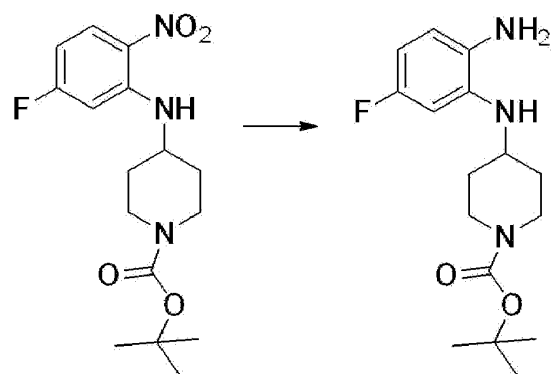
【0443】

2,4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン(2.000g、12.572mmol)、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(2.518g、12.572mmol)、炭酸カリウム(2.085g、15.086mmol)、およびヨウ化カリウム(0.021g、0.126mmol)を80℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセート／ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.550g、83.2%)を黄色液体として得た。

【0444】

【ステップ2】tert-ブチル4-((2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化143】



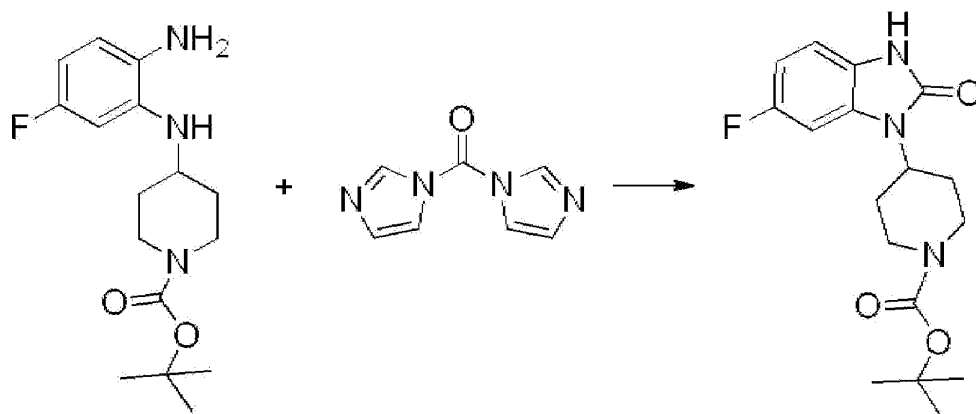
【0445】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((5-フルオロ-2-ニトロフェニル

）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（3.550 g、10.461 mmol）およびPd/C（45.00%、0.247 g、1.046 mmol）を室温でメタノール（45 mL）に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40 gカートリッジ；エチルアセート／ヘキサン＝0%→30%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.460 g、76.0%）を赤色固体として得た。

【0446】

【ステップ3】tert-ブチル4-（6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成
【化144】



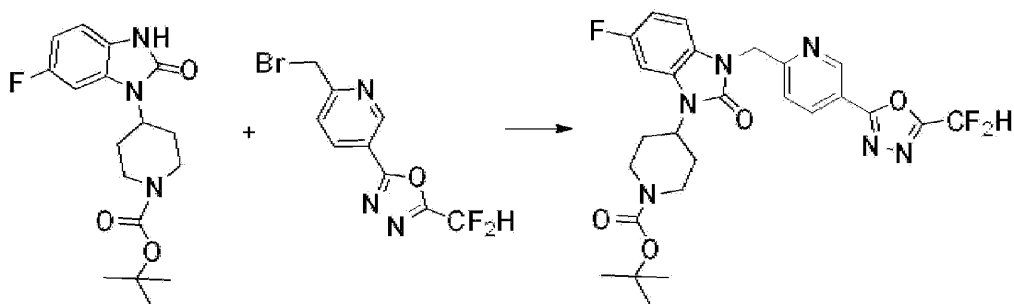
【0447】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-（（2-アミノ-5-フルオロフェニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（6.520 g、21.074 mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（210 mL）に溶かした溶液に、ジ（1H-イミダゾール-1-イル）メタノン（4.101 g、25.288 mmol）を添加し、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、120 gカートリッジ；エチルアセート／ヘキサン＝0%→80%）で精製および濃縮して、表題化合物を紫色固体として得た。

【0448】

【ステップ4】tert-ブチル4-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化145】



【0449】

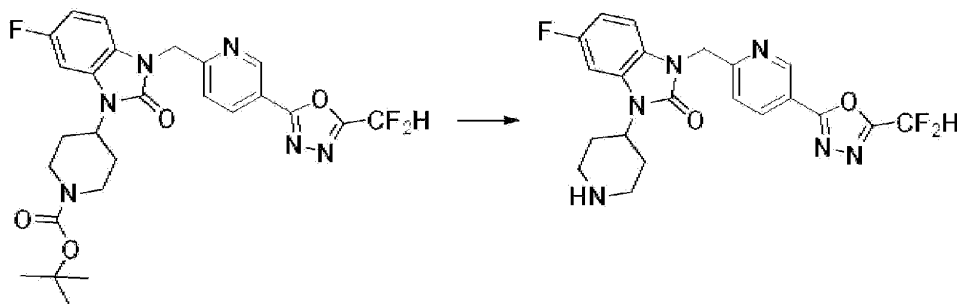
ステップ3で製造されたtert-ブチル4-（6-フルオロ-2-オキソ-2,3-

ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.200g、3.578mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.215g、5.367mmol)を加え、同じ温度で20分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(1.557g、5.367mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセート/ヘキサン=0%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物を褐色固体として得た(1.400g、71.9%)。

【0450】

【ステップ5】1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化146】



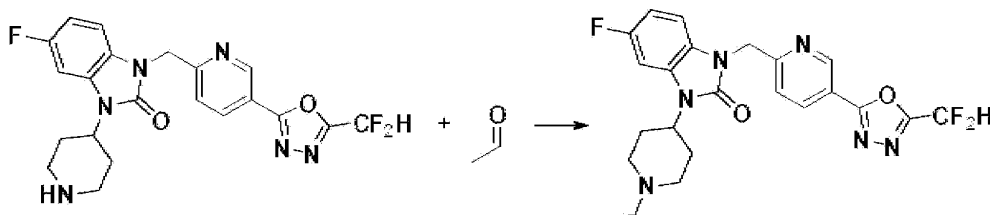
【0451】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.400g、2.571mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶かし、0℃でトリフルオロ酢酸(3.937mL、51.420mmol)を添加して室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.100g、96.3%、褐色固体)。

【0452】

【ステップ6】化合物40の合成

【化147】



【0453】

ステップ5で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、アセトアルデヒド(0.020g、0.450mmol)

ol)、酢酸(0.014mL、0.248mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(1.5mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.071g、66.4%)を褐色液体として得た。

【0454】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 3.21 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.60 – 2.46 (m, 4H), 2.21 (td, J = 12.1, 2.0 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 473.3 (M⁺ + 1)。

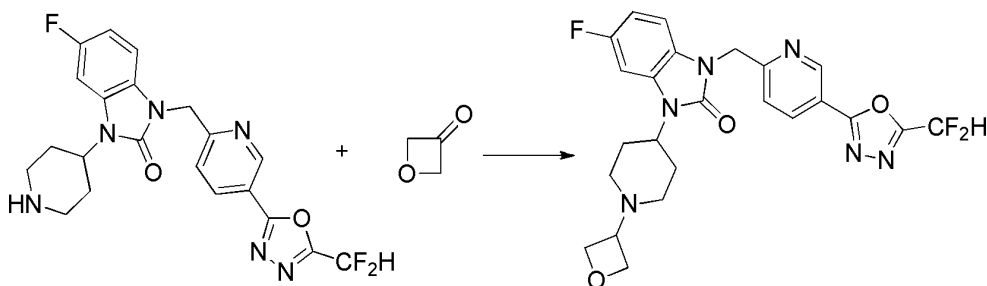
【0455】

実施例41:化合物41の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0456】

【ステップ1】化合物41の合成

【化148】



【0457】

化合物40のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、オキセタン-3-オン(0.032g、0.450mmol)、酢酸(0.014mL、0.248mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(1.5mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物を褐色液体として得た(0.084g、74.1%)。

【0458】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.66 (dt, J = 10.6, 5.2 Hz, 4H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 2.94 – 2.92 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 501.4 ($\text{M}^+ + 1$).

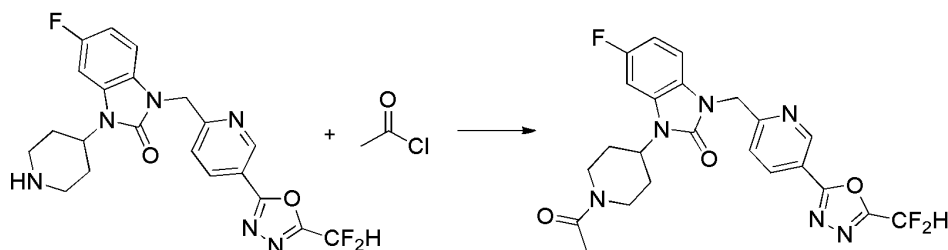
【0459】

実施例42：化合物42の合成、3-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0460】

【ステップ1】化合物42の合成

【化149】



【0461】

化合物40のステップ5で製造された1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-3-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.225 mmol）、塩化アセチル（0.032 mL、0.450 mmol）、およびトリエチルアミン（0.063 mL、0.450 mmol）を室温でジクロロメタン（1.5 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→100%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.030 g、27.4%）を褐色液体として得た。

【0462】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.73 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (t, J = 13.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 487.4 ($\text{M}^+ + 1$).

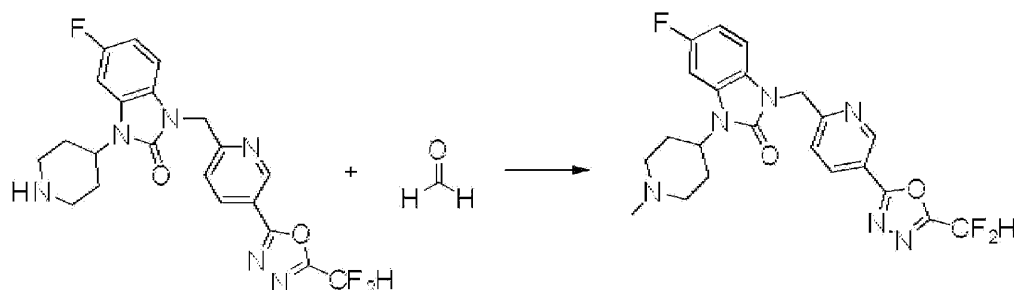
【0463】

実施例43：化合物43の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0464】

【ステップ1】化合物43の合成

【化150】



10

【0465】

化合物40のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、酢酸(0.014mL、0.248mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)、およびホルムアルデヒド(0.014g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(1.5mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→15%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.051g、49.8%)を褐色液体として得た。

20

【0466】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (td, J = 12.1, 1.9 Hz, 2H), 1.84 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 459.3 (M⁺ + 1)。

30

40

【0467】

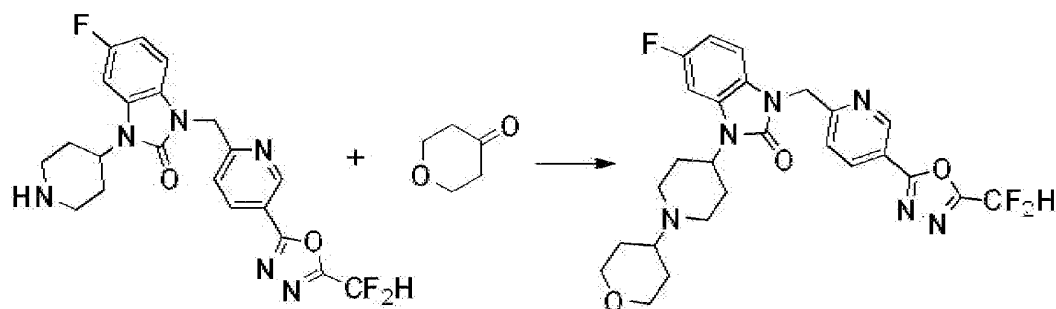
実施例44：化合物44の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0468】

【ステップ1】化合物44の合成

50

【化 1 5 1】



10

【0 4 6 9】

化合物 40 のステップ 5 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.045 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.076 g、63.5%) を黄色液体として得た。

20

【0 4 7 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 539.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 4 7 1】

実施例 45: 化合物 45 の合成、3-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

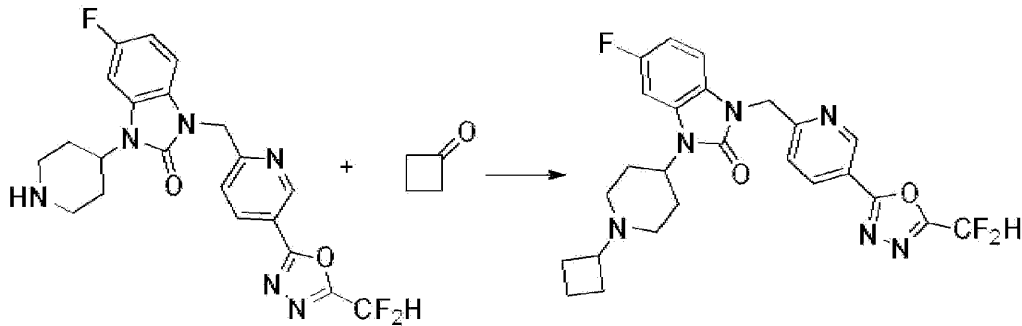
40

【0 4 7 2】

[ステップ 1] 化合物 45 の合成

50

【化 1 5 2】



10

【0 4 7 3】

化合物 40 の合成ステップ 5 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、シクロブタノン (0.032 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.097 g、86.5%) を黄色液体として得た。

20

【0 4 7 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.86 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 499.4 (M⁺ + 1)。

30

【0 4 7 5】

実施例 46: 化合物 46 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

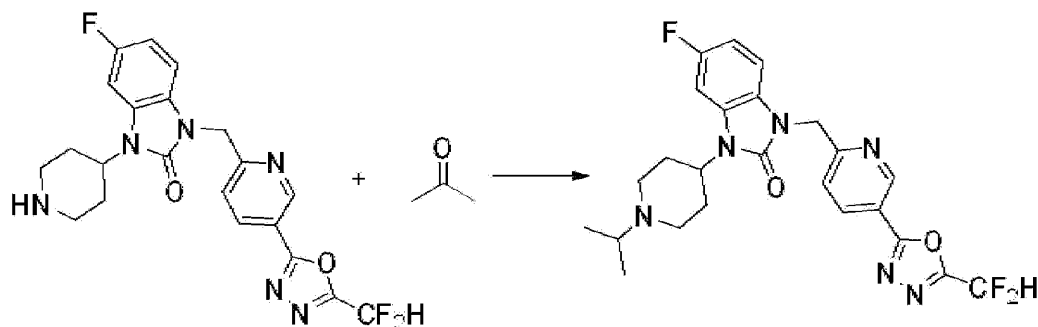
40

【0 4 7 6】

[ステップ 1] 化合物 46 の合成

50

【化 1 5 3】



10

【0 4 7 7】

化合物 40 のステップ 5 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、プロパン-2-オン (0.026 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.076 g、69.6%) を黄色液体として得た。

20

【0 4 7 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 1.90 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 487.5 (M⁺ + 1)。

30

【0 4 7 9】

実施例 47: 化合物 47 の合成、3-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

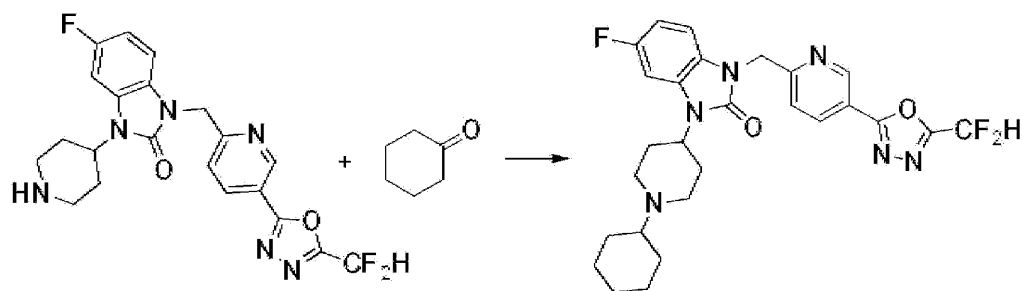
40

【0 4 8 0】

[ステップ 1] 化合物 47 の合成

50

【化 1 5 4】



10

【0 4 8 1】

化合物 40 のステップ 5 で製造された 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 5 m m o l) 、 シクロヘキサノン (0 . 0 4 4 g 、 0 . 4 5 0 m m o l) 、 酢酸 (0 . 0 1 4 m L 、 0 . 2 4 8 m m o l) 、 およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 9 5 g 、 0 . 4 5 0 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (Si O₂、4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 9 4 g 、 7 9 . 4 %) を黄色固体として得た。

20

【0 4 8 2】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) δ 9 . 2 6 (d d , J = 2 . 2 , 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (t , J = 5 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (d d , J = 8 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (t d , J = 9 . 0 , 2 . 3 H z , 1 H) , 5 . 2 4 (s , 2 H) , 4 . 6 1 - 4 . 5 4 (m , 1 H) , 3 . 4 0 (d , J = 9 . 5 H z , 2 H) , 2 . 9 0 - 2 . 6 8 (m , 5 H) , 2 . 0 6 - 2 . 0 4 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 6 (m , 4 H) , 1 . 7 0 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 4 1 - 1 . 2 6 (m , 4 H) , 1 . 1 8 - 1 . 0 8 (m , 1 H) ; L R M S (E S) m / z 5 2 7 . 5 (M⁺ + 1) 。

30

【0 4 8 3】

実施例 4 8 : 化合物 4 8 の合成、 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

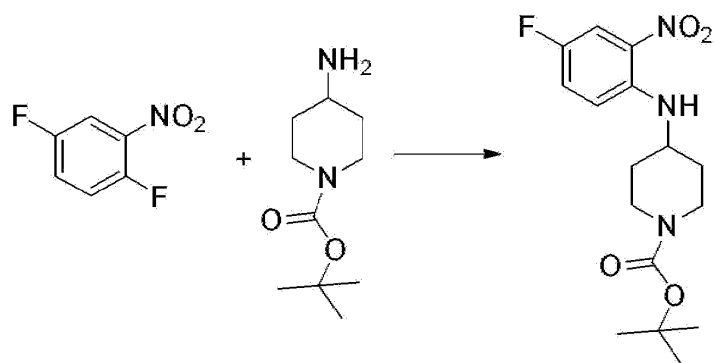
【0 4 8 4】

[ステップ 1] tert-ブチル 4 - ((4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

40

50

【化 1 5 5】



10

【0 4 8 5】

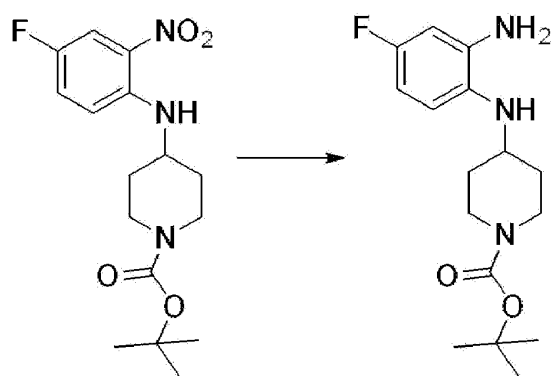
1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (2.000 g、12.572 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (2.518 g、12.572 mmol)、炭酸カリウム (2.085 g、15.086 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.021 g、0.126 mmol) を 80℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (4.230 g、99.1%) を赤色固体として得た。

20

【0 4 8 6】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 1 5 6】



30

【0 4 8 7】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((4-フルオロ-2-ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (4.230 g、12.464 mmol) および Pd/C (10%、0.295 g、1.246 mmol) を室温でメタノール (50 mL) に混ぜた混濁液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (3.260 g、84.5%) を赤色固体として得た。

40

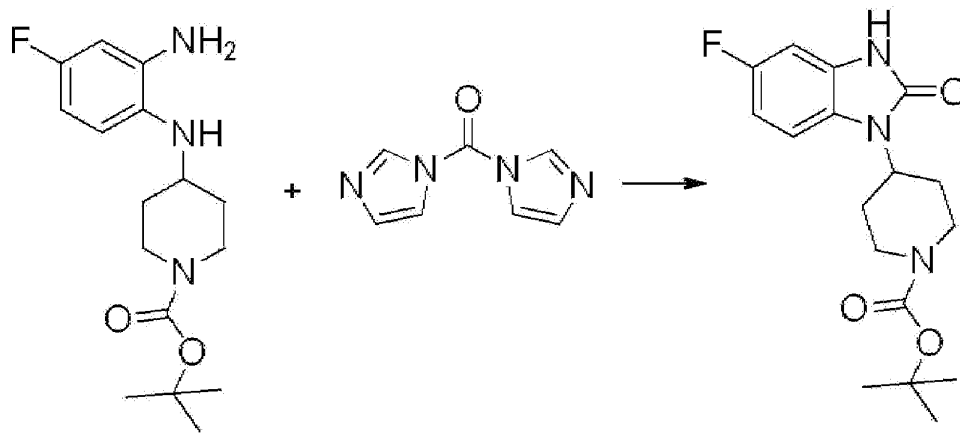
【0 4 8 8】

【ステップ 3】 tert-ブチル 4-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合

50

成

【化157】



10

【0489】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.300g、23.595mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(4.017g、24.775mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)に溶かした溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(6.950g、87.8%)を褐色固体として得た。

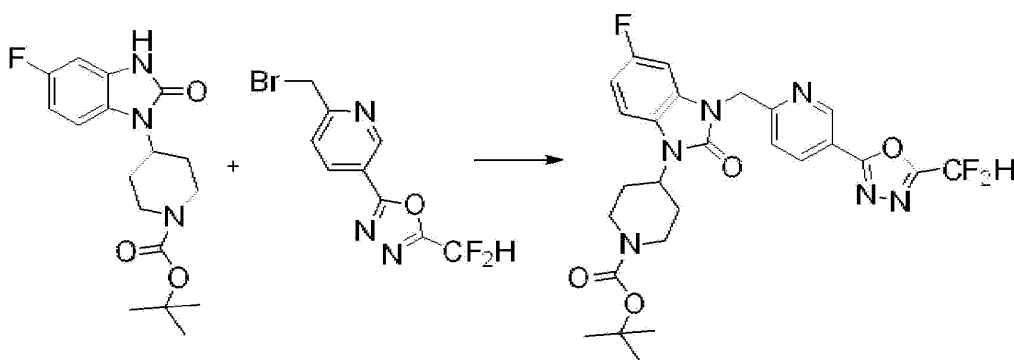
20

【0490】

【ステップ4】tert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

30

【化158】



40

【0491】

ステップ3で製造された2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(4.000g、13.790mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(140mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.717g、17.927mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物にtert-ブチル4-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.012g、17.927mmol)を添加し、室温で5時間さらに攪拌し

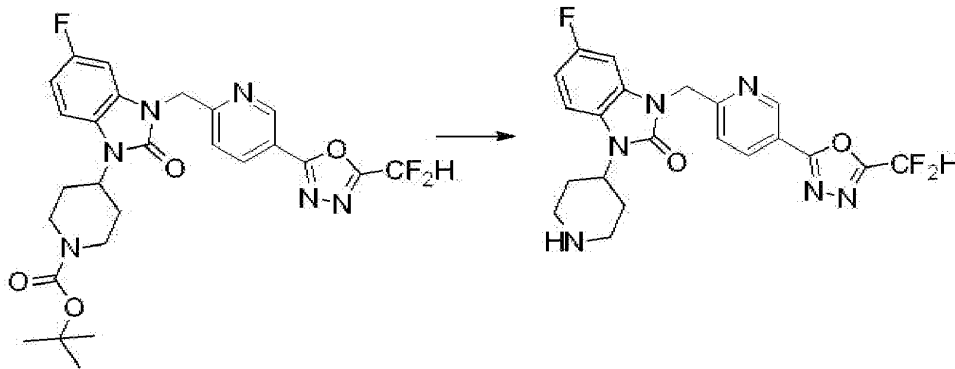
50

た。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、120 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→40%）で精製および濃縮して、表題化合物（4.680 g、62.3%）を橙色固体として得た。

【0492】

【ステップ5】 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化159】



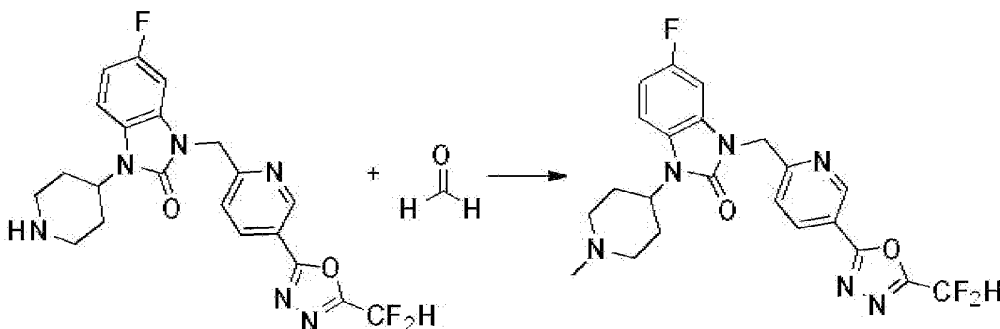
【0493】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（4.680 g、8.594 mmol）を0℃でジクロロメタン（80 mL）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸（13.162 mL、171.888 mmol）を添加し、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、80 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（3.710 g、97.1%）を薄い褐色固体として得た。

【0494】

【ステップ6】 化合物48の合成

【化160】



【0495】

ステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0

・ 100 g、0.225 mmol)、ホルムアルデヒド (0.014 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.065 g、63.0%) を黄色液体として得た。

【0496】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.05 – 6.74 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 3.04 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 10.6 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 459.3 (M⁺ + 1)。

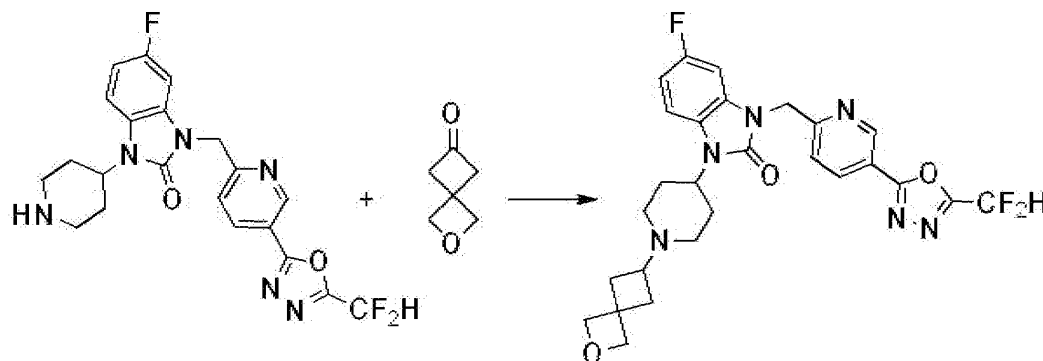
【0497】

実施例 49: 化合物 49 の合成、1-(1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0498】

【ステップ1】化合物 49 の合成

【化161】



【0499】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-オン (0.050 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.070 g、57.3%) を白色固体として得た。

【0500】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 – 6.74 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.45 – 4.30 (m, 1H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.50 (m, 1H), 2.50 – 2.25 (m, 4H), 2.20 – 1.85 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 541.6 ($\text{M}^+ + 1$).

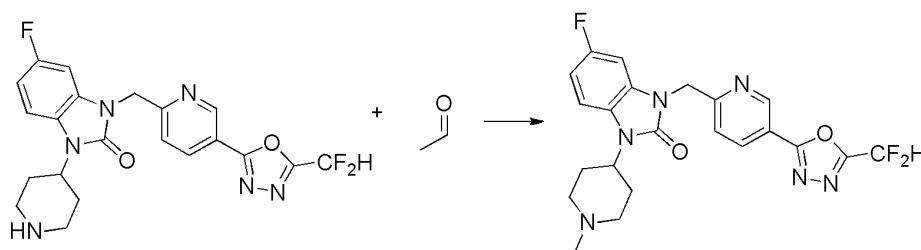
【0501】

実施例50：化合物50の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0502】

【ステップ1】化合物50の合成

【化162】



【0503】

化合物48のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、アセトアルデヒド (0.020 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL, 0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.063 g, 59.4%) を黄色液体として得た。

【0504】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 2.12 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 473.6 ($\text{M}^+ + 1$).

【0505】

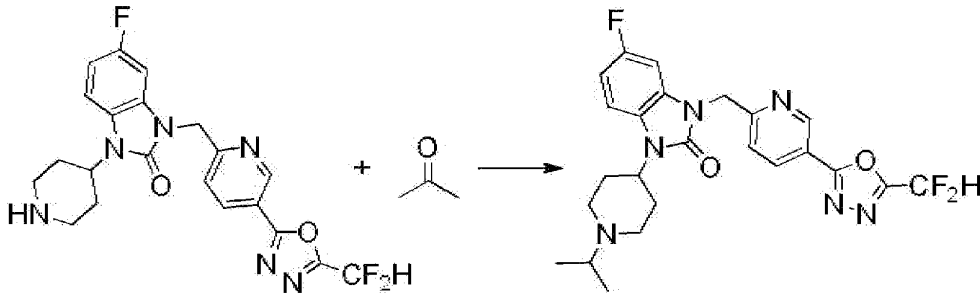
実施例51：化合物51の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イ

ミダゾール-2-オン

【0506】

【ステップ1】化合物51の合成

【化163】



10

【0507】

化合物48のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、プロパン-2-オン(0.026g、0.450mmol)、酢酸(0.014mL、0.248mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.068g、62.5%)を黄色液体として得た。

20

【0508】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.04 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 487.6 (M⁺ + 1)。

30

【0509】

実施例52：化合物52の合成、1-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

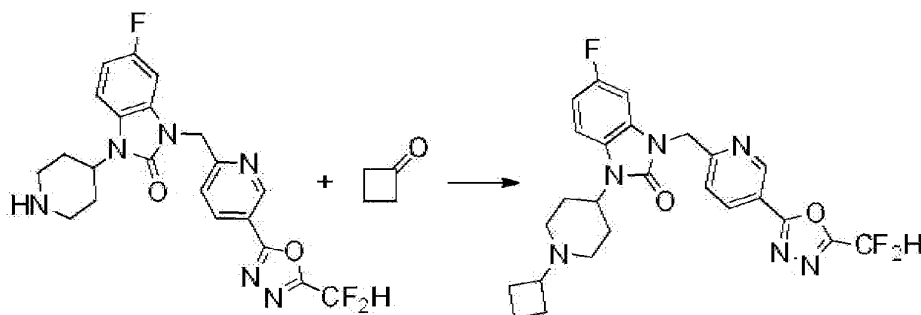
40

【0510】

【ステップ1】化合物52の合成

50

【化 1 6 4】



10

【0 5 1 1】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、シクロブタノン (0.032 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL, 0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.096 g, 85.3%) を透明な液体として得た。

20

【0 5 1 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 6H), 1.76 – 1.64 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 499.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 1 3】

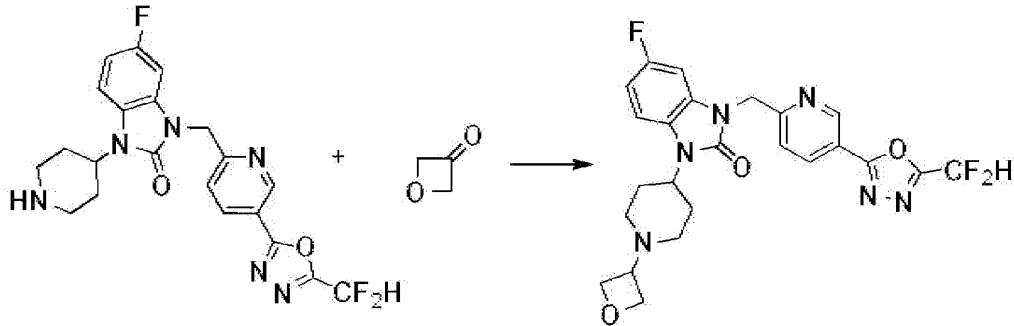
実施例 53: 化合物 53 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 1 4】

[ステップ 1] 化合物 53 の合成

40

【化 1 6 5】



10

【0 5 1 5】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、オキセタン-3-オン (0.032 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL, 0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.110 g, 97.6%) を薄い黄色固体として得た。

20

【0 5 1 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.68 – 4.60 (m, 4H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.87 – 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 501.5 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 1 7】

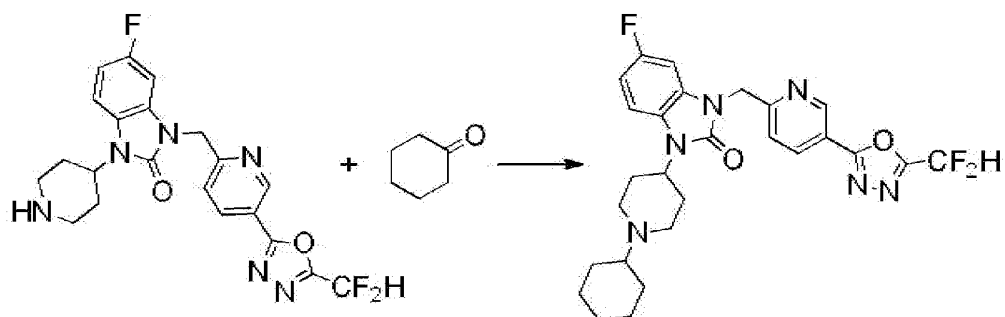
実施例 54: 化合物 54 の合成、1-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 1 8】

【ステップ 1】化合物 54 の合成

40

【化 1 6 6】



10

【0 5 1 9】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、シクロヘキサノン (0.044 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL, 0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.077 g, 64.9%) を薄い黄色固体として得た。

20

【0 5 2 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 3.06 – 3.05 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 5H), 1.88 – 1.79 (m, 6H), 1.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 4H), 1.14 – 1.07 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 527.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 2 1】

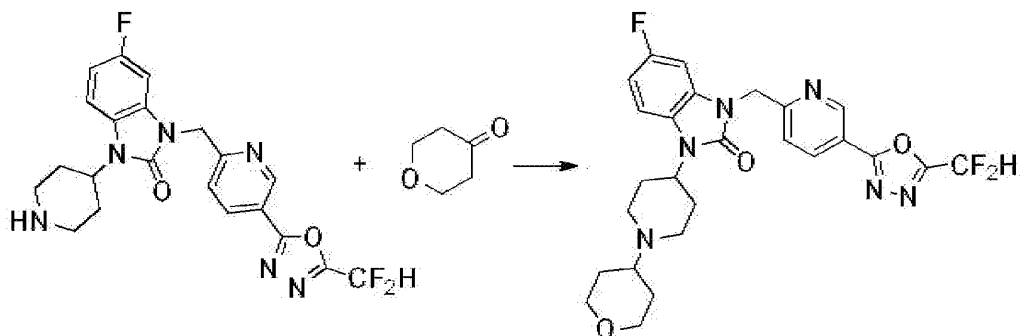
実施例 55: 化合物 55 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 2 2】

[ステップ 1] 化合物 55 の合成

40

【化 1 6 7】



10

【0 5 2 3】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.045 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.070 g、58.9%) を薄い黄色固体として得た。

20

【0 5 2 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.65 – 2.50 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 4H), 1.89 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.77 (m, 2H), 1.68 – 1.67 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 529.4 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 2 5】

実施例 56: 化合物 56 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

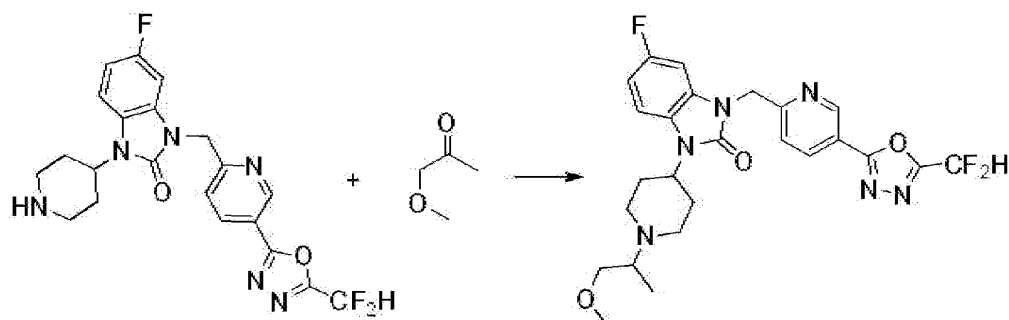
40

【0 5 2 6】

[ステップ 1] 化合物 56 の合成

50

【化 1 6 8】



10

【0 5 2 7】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、1-メトキシプロパン-2-オン (0.040 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL, 0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.039 g, 33.6%) を黄色液体として得た。

20

【0 5 2 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 4H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 1.84 – 1.82 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 517.4 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 2 9】

実施例 57: 化合物 57 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 3 0】

[ステップ 1] 化合物 57 の合成

40

50

[illegible]

10

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン (0.052 g、0.450 mmol)、酢酸 (0.014 mL、0.248 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.025 g、20.2%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 1H), 7.05 – 6.73 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 3.20 – 2.85 (m, 2H), 2.73 – 2.70 (m, 4H), 2.70 – 2.35 (m, 4H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.19 – 1.85 (m, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 545.6 (M⁺ + 1).

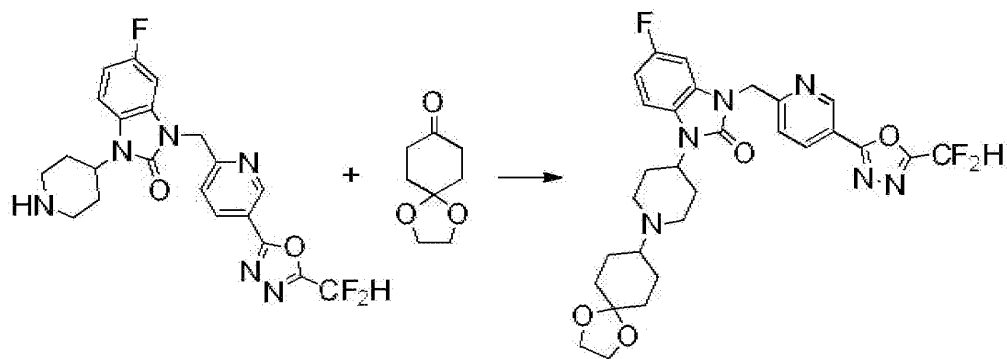
30

実施例 58：化合物 58 の合成、1-（1-（1，4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-イル）ピペリジン-4-イル）-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-1，3-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-オン

〔ステップ1〕 化合物58の合成

40

【化 170】



10

【0535】

化合物48のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(0.070g、0.450mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.050g、38.2%)を白色固体として得た。

20

【0536】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 1.85 - 1.81 (m, 6H), 1.67 - 1.52 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 585.6 (M⁺ + 1)。

30

【0537】

実施例59: 化合物59の合成、1-(1'-アセチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0538】

[ステップ1] 化合物59の合成

40

[illegible]

10

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 5 m m o l) 、 1 - アセチルピペリジン - 4 - オン (0 . 0 6 4 g 、 0 . 4 5 0 m m o l) 、 およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 9 5 g 、 0 . 4 5 0 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 6 3 g 、 4 8 . 9 %) を黄色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.67 – 4.63 (m, 1H), 4.36 – 4.35 (m, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 1H), 3.07 – 3.06 (m, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.56 – 2.39 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.91 – 1.84 (m, 4H), 1.52 – 1.38 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 570.6 (M⁺ + 1)。

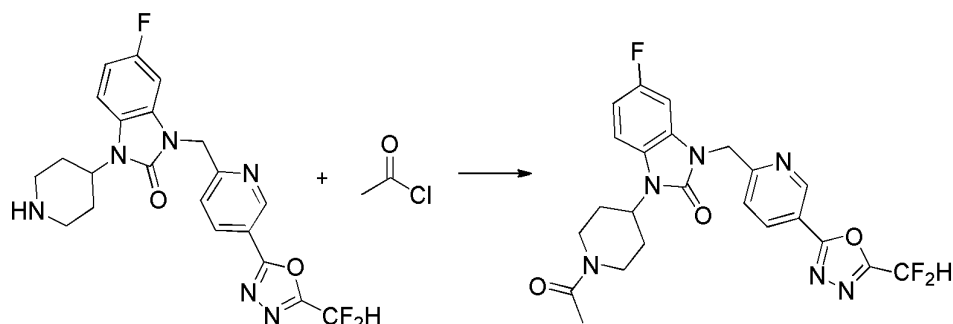
30

実施例 60：化合物 60 の合成、1-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-3-（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

[ステップ1] 化合物60の合成

【化 1 7 2】



10

【0 5 4 3】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、トリエチルアミン (0.063 mL、0.450 mmol)、および塩化アセチル (0.032 mL、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.085 g、77.7%) を黄色液体として得た。

20

【0 5 4 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (dd, J = 10.9, 9.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.05 – 6.73 (m, 4H), 5.22 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.84 (dt, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.23 (td, J = 13.3, 2.2 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 487.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 4 5】

実施例 61: 化合物 61 の合成、3-((5-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 4 6】

[ステップ 1] 化合物 61 の合成

40

10

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL、0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間攪拌した。反応混合物にモルホリン-4-カルボニルクロリド (0.067 g、0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.057 g、45.1%) を透明な液体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.75 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 558.6 (M⁺ + 1).

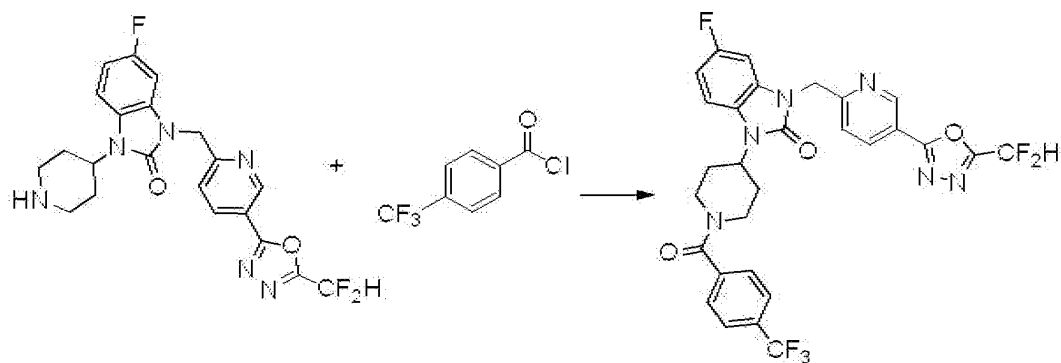
30

実施例 62：化合物 62 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

〔ステップ 1〕 化合物 6 2 の合成

40

【化 1 7 4】



10

【0 5 5 1】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間撹拌した。反応混合物に 4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (0.094 g, 0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.106 g, 76.2%) を黄色液体として得た。

20

【0 5 5 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.68, 7.57 (ABq, J = 42.1, 8.3 Hz, 4H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.76 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.10 – 4.80 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.00 – 3.68 (m, 1H), 3.35 – 3.05 (m, 1H), 3.05 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 1.65 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 617.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 5 3】

実施例 63: 化合物 63 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

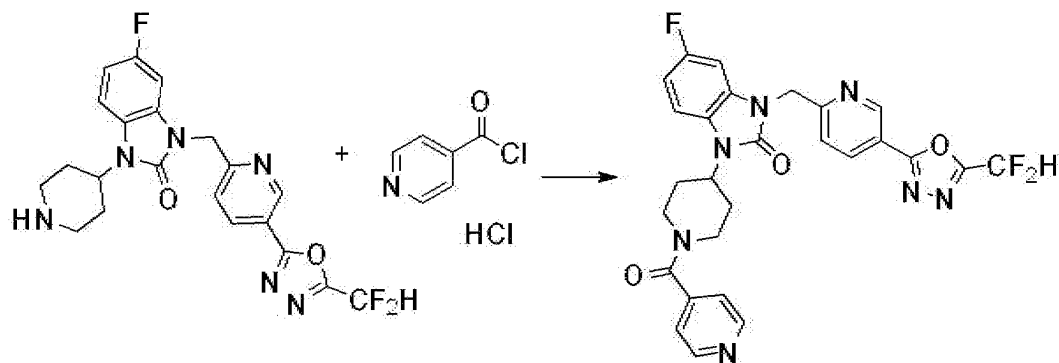
40

【0 5 5 4】

[ステップ 1] 化合物 63 の合成

50

【化 1 7 5】



10

【0 5 5 5】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン) (0.100 g、0.225 mmol)、トリエチルアミン (0.094 mL、0.675 mmol)、およびイソニコチノイルクロリドヒドロクロリド (0.080 g、0.450 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を室温で 10 分間攪拌し、同じ温度で 18 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ；ジクロロメタン/メタノール=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.074 g、59.8%) を透明な液体として得た。

20

【0 5 5 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 6.76 (m, 4H), 5.20 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 551.6 (M⁺ + 2)。

30

【0 5 5 7】

実施例 64：化合物 64 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(ピリミジン-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

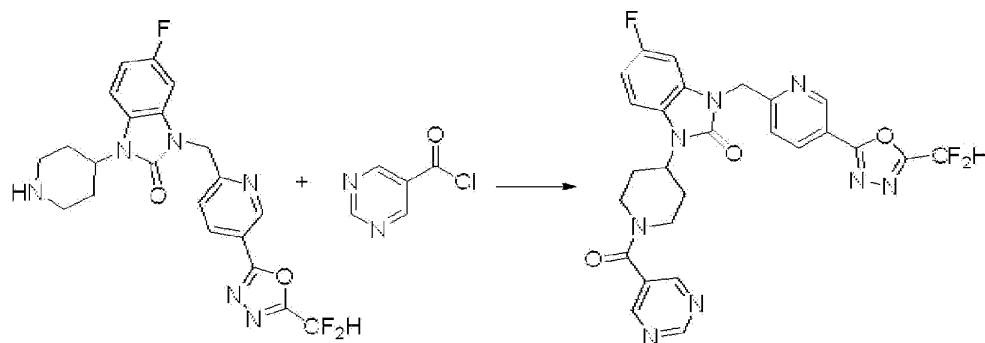
40

【0 5 5 8】

[ステップ 1] 化合物 64 の合成

50

【化 1 7 6】



10

【0 5 5 9】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間撹拌した。反応混合物にピリミジン-5-カルボニルクロリド (0.064 g, 0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.065 g, 52.6%) を黄色液体として得た。

20

【0 5 6 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.75 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.08 – 4.75 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 1H), 3.50 – 3.15 (m, 1H), 3.10 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 2H), 2.20 – 1.80 (m, 2H); LR MS (ES) m/z 551.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 6 1】

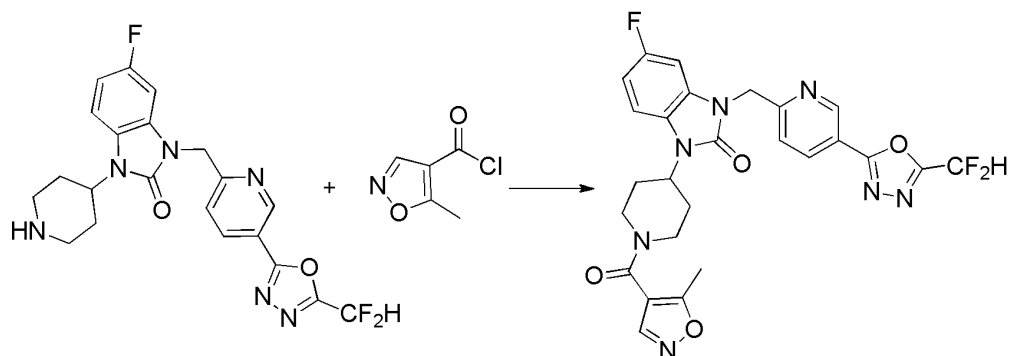
実施例 65: 化合物 65 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(5-メチルイソオキサゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 6 2】

[ステップ 1] 化合物 65 の合成

40

【化 1 7 7】



10

【0 5 6 3】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間撹拌した。反応混合物に 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボニルクロリド (0.065 g, 0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.036 g, 28.9%) を白色固体として得た。

20

【0 5 6 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.76 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 3.06 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 5H), 2.01 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 554.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 6 5】

実施例 66: 化合物 66 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(5-メチルフラン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

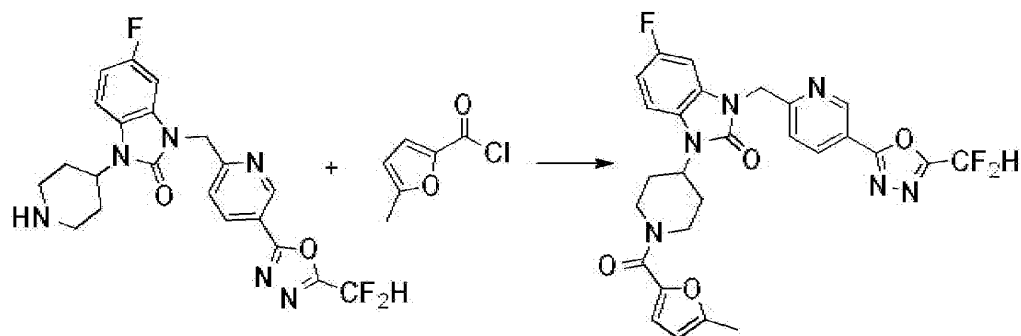
【0 5 6 6】

[ステップ 1] 化合物 66 の合成

40

50

【化 1 7 8】



10

【0 5 6 7】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間攪拌した。反応混合物に 5-メチルフラン-2-カルボニルクロリド (0.065 g, 0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.089 g, 71.8%) を褐色液体として得た。

20

【0 5 6 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 5H), 6.08 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 5H), 1.95 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 553.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 6 9】

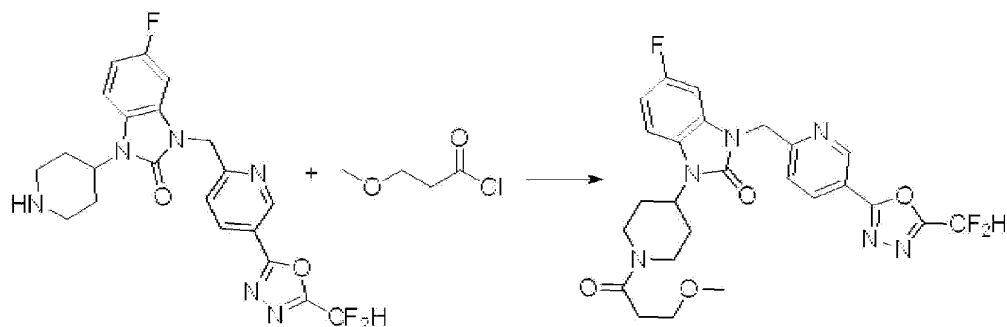
実施例 67: 化合物 67 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(3-メトキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 5 7 0】

[ステップ 1] 化合物 67 の合成

40

【化 1 7 9】



10

【0 5 7 1】

化合物 48 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液に、トリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) を加え、同じ温度で 10 分間攪拌した。反応混合物に 3-メトキシプロパノイルクロリド (0.055 g, 0.450 mmol) を添加し、同じ温度で 18 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.065 g, 54.5%) を白色固体として得た。

20

【0 5 7 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.69 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.84 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.08 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.74 – 2.54 (m, 3H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 1.88 (t, J = 11.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 531.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 5 7 3】

実施例 68: 化合物 68 の合成、メチル 4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

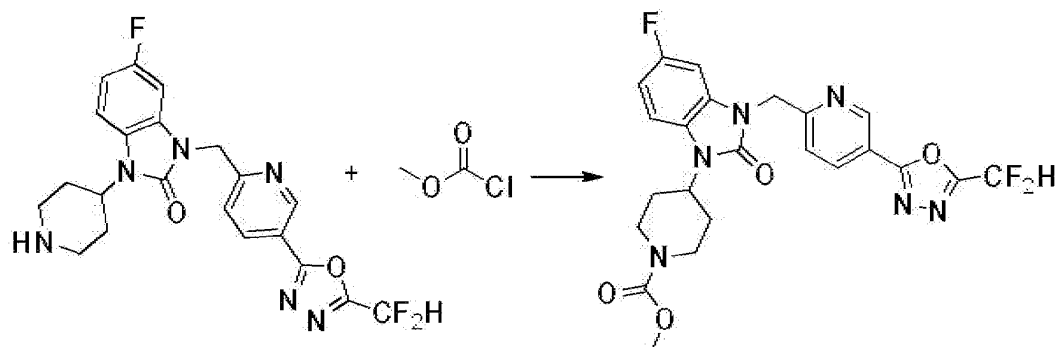
【0 5 7 4】

[ステップ 1] 化合物 68 の合成

40

50

【化 180】



10

【0575】

化合物48のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液に、トリエチルアミン(0.063mL、0.450mmol)を加え、同じ温度で10分間撹拌した。反応混合物にメチルカルボノクロリデート(0.043g、0.450mmol)を添加し、同じ温度で18時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.034g、30.0%)を白色固体として得た。

20

【0576】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.74 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.54 - 4.20 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.87 (d, J = 11.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 503.6 (M⁺ + 1)。

30

【0577】

実施例69:化合物69の合成、3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

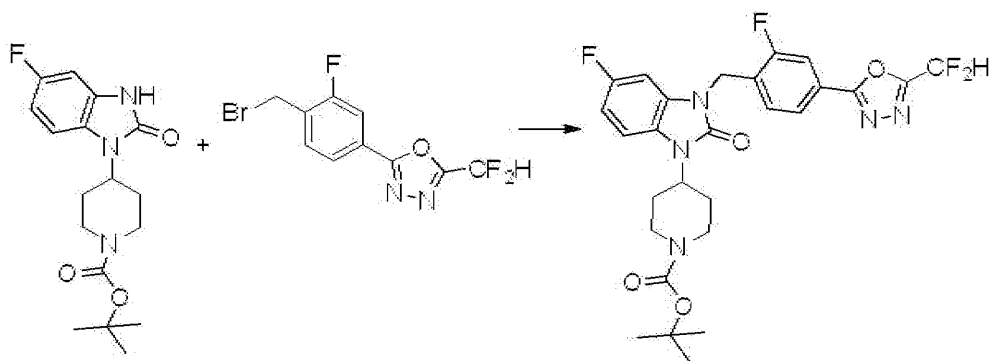
【0578】

[ステップ1] tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

50

【化181】



10

【0579】

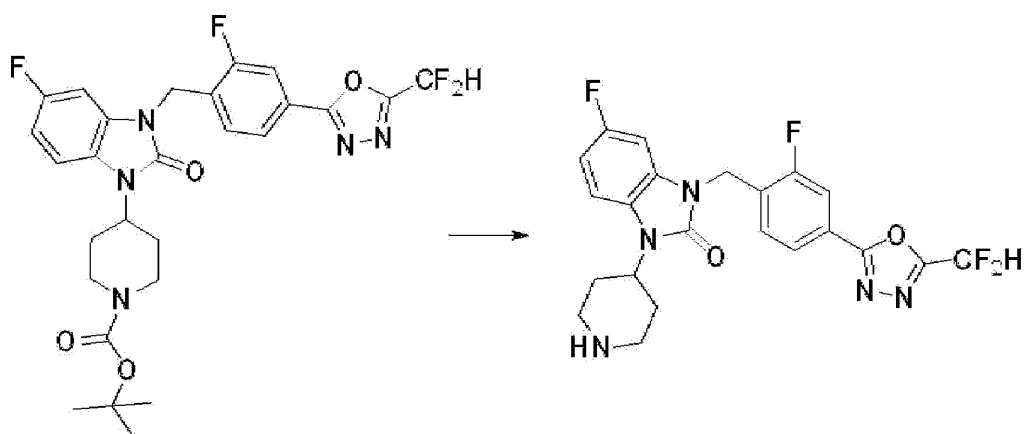
化合物48のステップ3で製造されたtert-ブチル4-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.300g、3.876mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.202g、5.039mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(1.547g、5.039mmol)を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.420g、65.2%)を薄い褐色固体として得た。

20

【0580】

【ステップ2】3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化182】



40

【0581】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.420g、2.529mmol)を0℃でジクロロメタン(15mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(1.936mL、25.288mmol)を添加し、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水

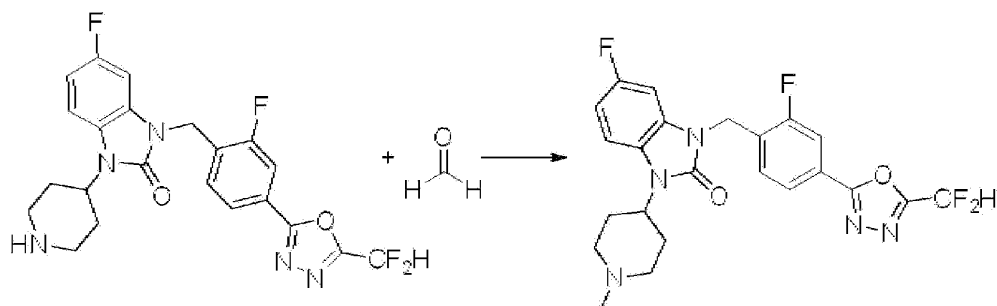
50

溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝50％→100％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→30％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.940 g、80.6％）を薄い黄色固体として得た。

【0582】

【ステップ3】化合物69の合成

【化183】



10

【0583】

ステップ2で製造された3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-フルオロ-1-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.217 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.092 g、0.433 mmol）、酢酸（0.012 mL、0.217 mmol）、およびホルムアルデヒド（0.013 g、0.433 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→5％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.037 g、35.7％）を白色固体として得た。

20

【0584】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.85 – 7.82（m, 2H）, 7.44（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.23（dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H）, 7.03 – 6.68（m, 3H）, 5.14（s, 2H）, 4.44 – 4.36（m, 1H）, 3.02（d, J = 11.7 Hz, 2H）, 2.51 – 2.40（m, 2H）, 2.34（s, 3H）, 2.16（td, J = 12.0, 2.1 Hz, 2H）, 1.84 – 1.80（m, 2H）；LRMS（ES） m/z 476.4（ M^+ + 1）。

30

40

【0585】

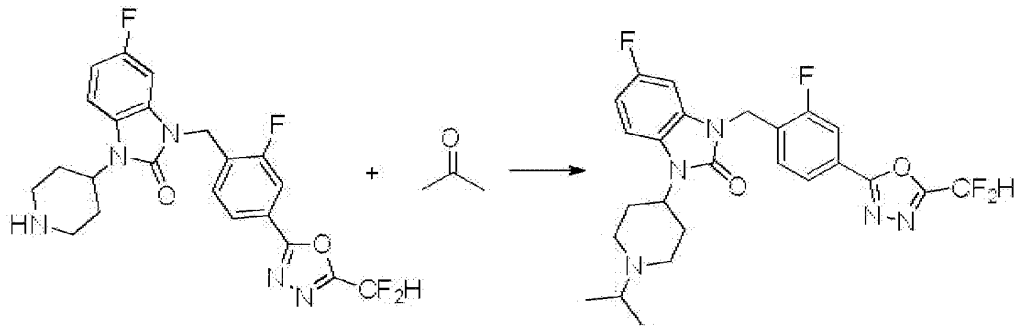
実施例70：化合物70の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-フルオロ-1-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0586】

【ステップ1】化合物70の合成

50

【化184】



10

【0587】

化合物69のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.433mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびプロパン-2-オン(0.025g、0.433mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.070g、63.9%)を白色固体として得た。

20

【0588】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.68 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 3.02 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 4H), 1.84 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 504.6 (M⁺ + 1)。

30

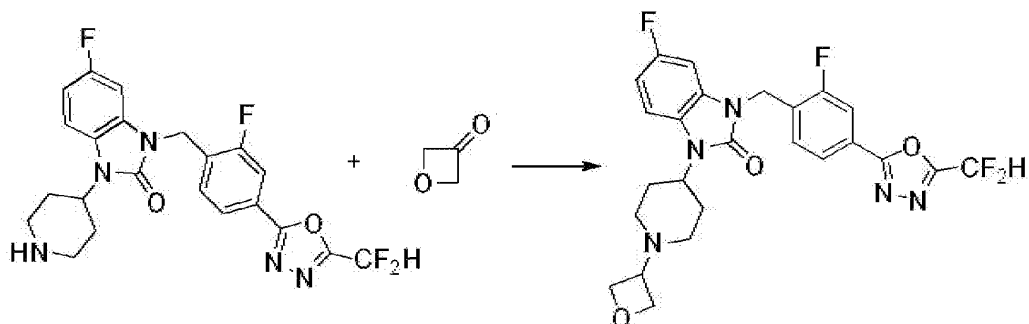
【0589】

実施例71：化合物71の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0590】

【ステップ1】化合物71の合成

【化185】



40

50

【0591】

化合物69のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.433mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.031g、0.433mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.077g、68.9%)を白色固体として得た。

【0592】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.69 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (dt, J = 20.7, 6.4 Hz, 4H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.02 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 518.6 (M⁺ + 1)。

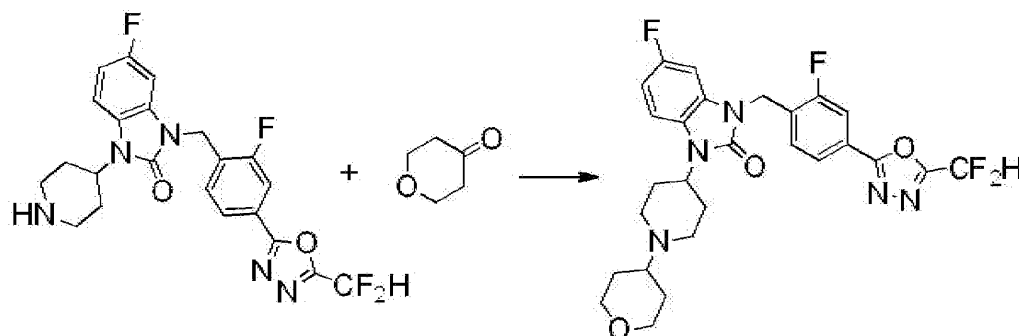
【0593】

実施例72: 化合物72の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0594】

[ステップ1] 化合物72の合成

【化186】



【0595】

化合物69のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.433mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.043g、0.433mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー

一法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.048 g、40.4%) を白色固体として得た。

【0596】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.82 (m, 2 H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1 H), 7.02 – 6.69 (m, 3 H), 5.13 (s, 2 H), 4.64 (dt, J = 20.7, 6.4 Hz, 4 H), 4.45 – 4.36 (m, 1 H), 3.56 – 3.49 (m, 1 H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.50 – 2.39 (m, 2 H), 2.02 (t, J = 10.9 Hz, 2 H), 1.85 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 2 H); LRMS (ES) m/z 546.6 (M⁺ + 1)。

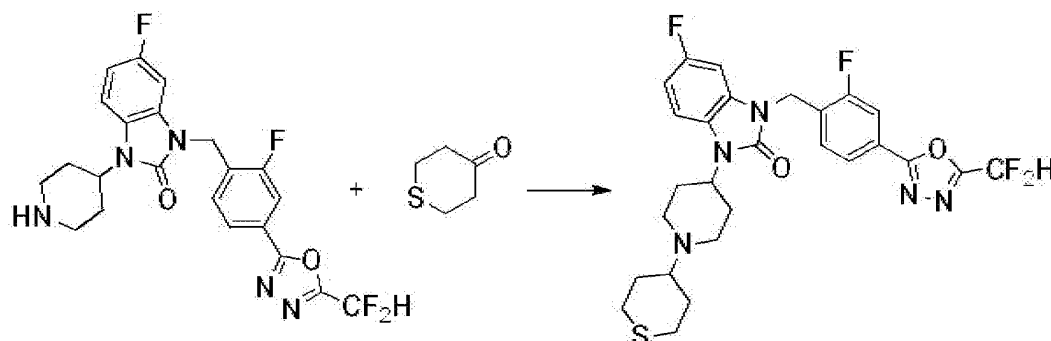
【0597】

実施例 73: 化合物 73 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0598】

【ステップ 1】化合物 73 の合成

【化 187】



【0599】

化合物 69 のステップ 2 で製造された 3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.433 mmol)、酢酸 (0.012 mL、0.217 mmol)、およびテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン (0.050 g、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.054 g、44.4%) を白色固体として得た。

【0600】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.82 (m, 2 H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1 H), 7.03 – 6.68 (m, 3 H), 5.14 (s, 2 H), 4.38 – 4.30 (m, 1 H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.71 – 2.69 (m, 4 H), 2.53 – 2.33 (m, 5 H), 2.16 – 2.13 (m, 2 H), 1.83 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz,

2 H), 1.77 – 1.67 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 562.6 ($M^+ + 1$).

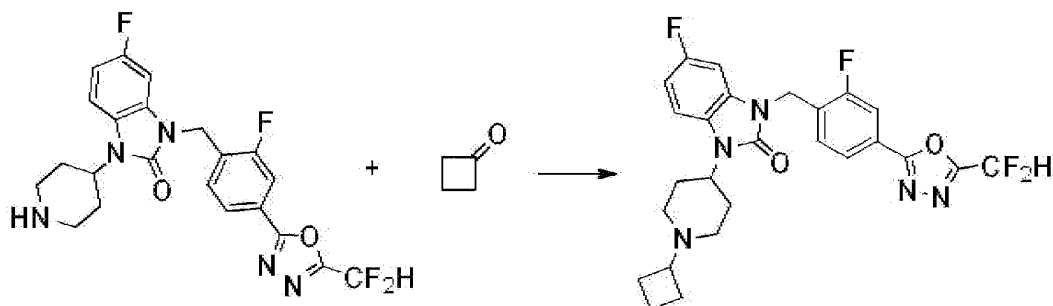
【0601】

実施例 74：化合物 74 の合成、1-（1-シクロブチルピペリジン-4-イル）-3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0602】

【ステップ1】化合物 74 の合成

【化188】



【0603】

化合物 69 のステップ 2 で製造された 3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-フルオロ-1-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.217 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.092 g、0.433 mmol）、酢酸（0.012 mL、0.217 mmol）、およびシクロブタノン（0.030 g、0.433 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.079 g、70.6%）を白色固体として得た。

【0604】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.03 – 6.77 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 516.5 ($M^+ + 1$).

【0605】

実施例 75：化合物 75 の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-フルオロ-1-（1-（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0606】

【ステップ1】化合物 75 の合成

10

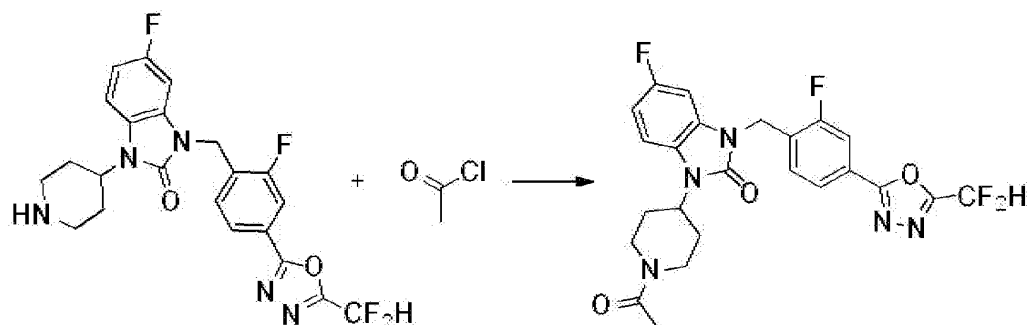
20

30

40

50

【化 189】



10

【0607】

化合物69のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、トリエチルアミン(0.060mL、0.433mmol)、および塩化アセチル(0.023mL、0.325mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.101g、92.9%)を白色固体として得た。

20

【0608】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.69 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 3.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (t, J = 11.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 504.6 (M⁺ + 1)。

30

【0609】

実施例76：化合物76の合成、3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0610】

【ステップ1】tert-ブチル4-((3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

O=[N+]([O-])c1cc(F)ccc1.FC(C)(C)OC(=O)N1CCNCC1>>O=[N+]([O-])c1cc(F)ccc1NC2CCN(CC2)C(=O)OC(C)(C)C

10

1, 3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (3.000 g、18.857 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (3.777 g、18.857 mmol)、炭酸カリウム (3.127 g、22.629 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.031 g、0.189 mmol) を室温で N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶かした溶液を 18 時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→40%) で精製および濃縮して、表題化合物 (4.300 g、67.2%) を赤色固体として得た。

20

【ステップ2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

Chemical reaction scheme showing the conversion of a 2-fluoro-3-nitrophenyl derivative to a 2-fluoro-3-aminophenyl derivative. The starting material is a 2-fluoro-3-nitrophenyl group attached to a piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester. The reaction arrow points to the product, where the nitro group has been reduced to an amino group.

30

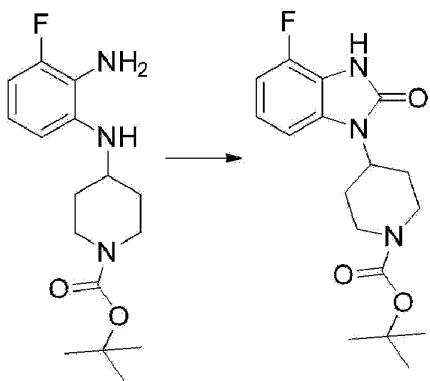
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.300g、12.671mmol)を室温でメタノール(120mL)に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ; エチルアセテート／ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.260g、83.2%)を黄色固体として得た。

40

【ステップ3】 tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

50

【化192】



10

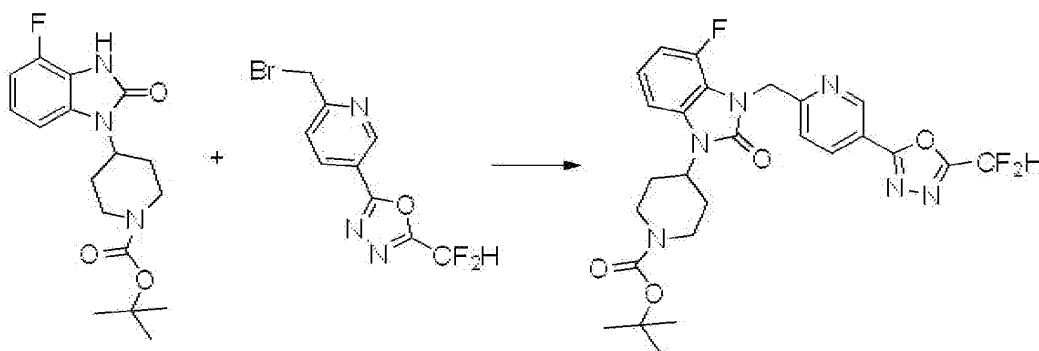
【0615】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.260g、10.537mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶かした溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.879g、11.591mmol)を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→70％)で精製および濃縮して、表題化合物(2.320g、65.7％)を紫色固体として得た。

20

【0616】

【ステップ4】tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成
【化193】



30

【0617】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.260g、10.537mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶かした溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.879g、11.591mmol)を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→70％)で精製および濃縮して、表題化合物(2.320g、65.7％)を紫色固体として得た。

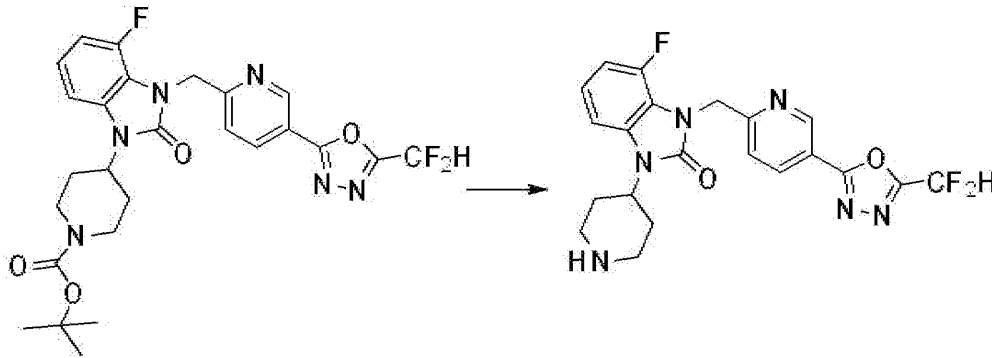
40

【0618】

【ステップ5】3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(ピペリジン-4

50

－イル)－1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成
【化194】



10

【0619】

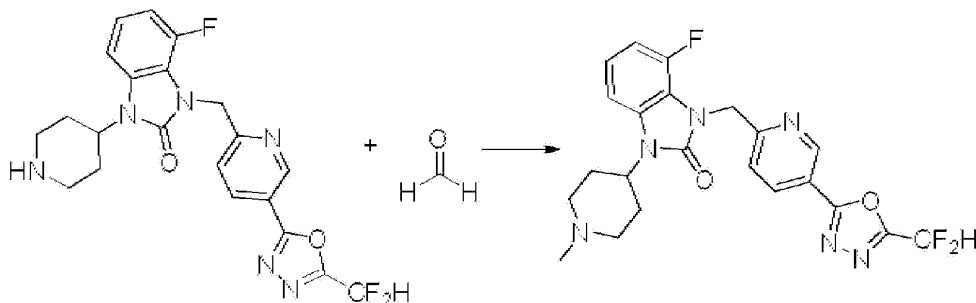
ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.650g、4.866mmol)を0℃でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(7.453mL、97.330mmol)を添加し、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.800g、83.2%)を褐色固体として得た。

20

【0620】

【ステップ6】化合物76の合成

【化195】



30

【0621】

ステップ5で製造された3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)、酢酸(0.013mL、0.225mmol)、およびホルムアルデヒド(0.014g、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.040g、39.0%)を白色固体として得た。

40

【0622】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 – 6.72 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.87 – 1.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 459.3 ($\text{M}^+ + 1$).

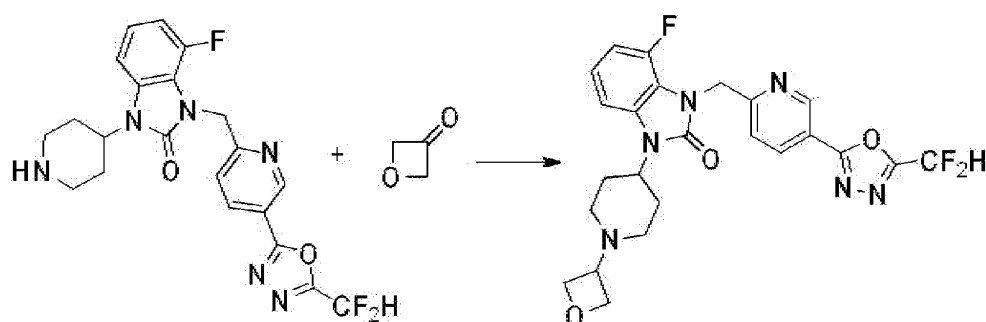
【0623】

実施例77：化合物77の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0624】

【ステップ1】化合物77の合成

【化196】



【0625】

化合物76のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.225 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.450 mmol)、酢酸 (0.013 mL, 0.225 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.032 g, 0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.047 g, 41.6%) を白色固体として得た。

【0626】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 – 6.72 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (dt, $J = 22.3, 6.4$ Hz, 4H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.01 (td, $J = 11.8, 1.9$ Hz, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 501.6 ($\text{M}^+ + 1$).

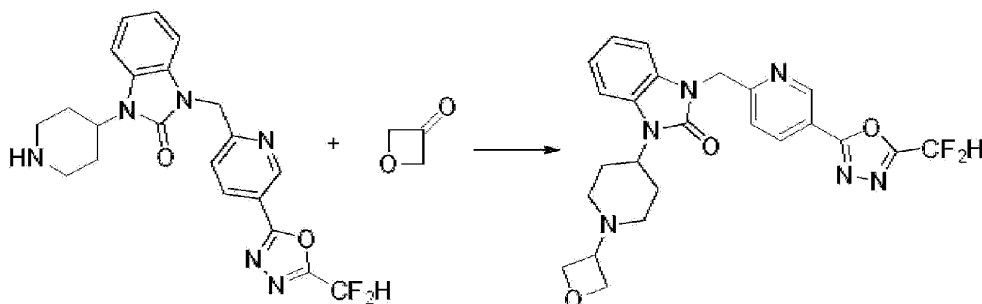
【0627】

実施例78：化合物78の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0628】

【ステップ1】化合物78の合成

【化197】



10

【0629】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.235 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.099 g、0.469 mmol)、酢酸 (0.013 mL、0.235 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.034 g、0.469 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ；ジクロロメタン/メタノール=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.053 g、46.8%) を白色固体として得た。

20

【0630】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 7.09 - 6.78 (m, 4H), 5.26 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.64 (dt, J = 19.7, 6.4 Hz, 4H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.01 (td, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 483.0 (M⁺ + 1)。

30

40

【0631】

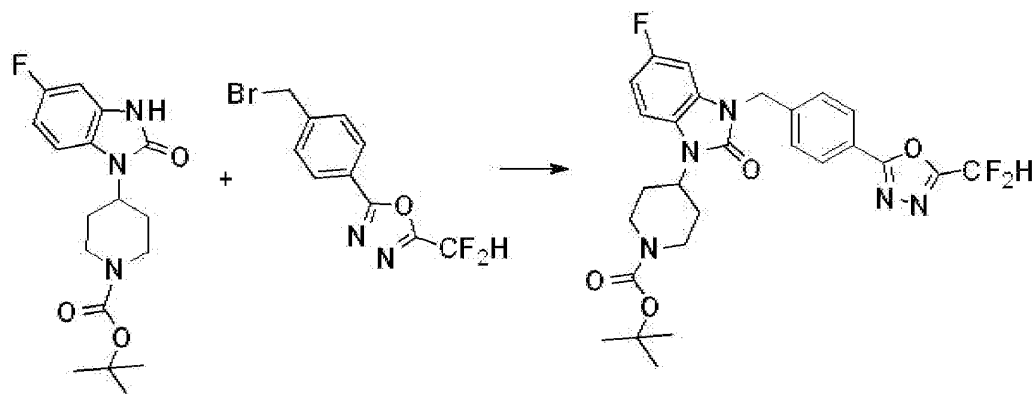
実施例79：化合物79の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0632】

【ステップ1】tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化198】



10

【0633】

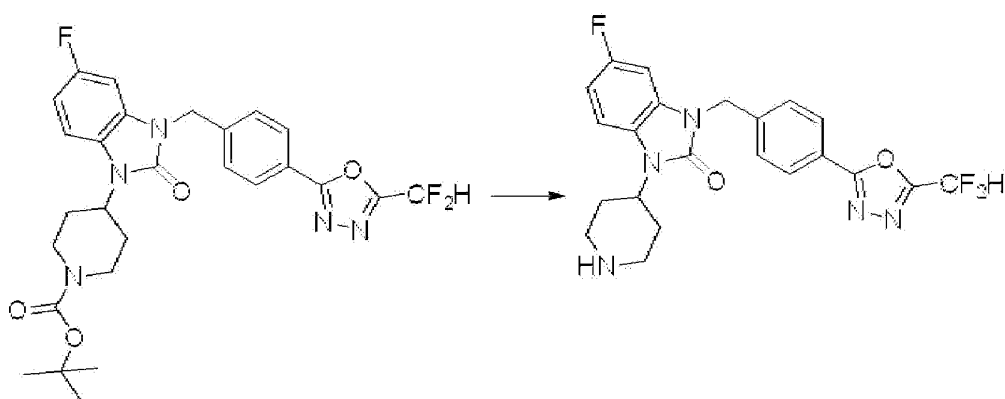
tert-ブチル 4- (5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.300 g、3.876 mmol) を 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.202 g、5.039 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2- (4- (ブロモメチル) フェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1.457 g、5.039 mmol) を添加し、室温で 4 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.880 g、89.2%) を薄い褐色固体として得た。

20

【0634】

【ステップ2】 3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -5-フルオロ-1- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化199】



30

40

【0635】

ステップ1で製造された tert-ブチル 4- (3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.880 g、3.459 mmol) を 0℃ でジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.649 mL、34.587 mmol) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

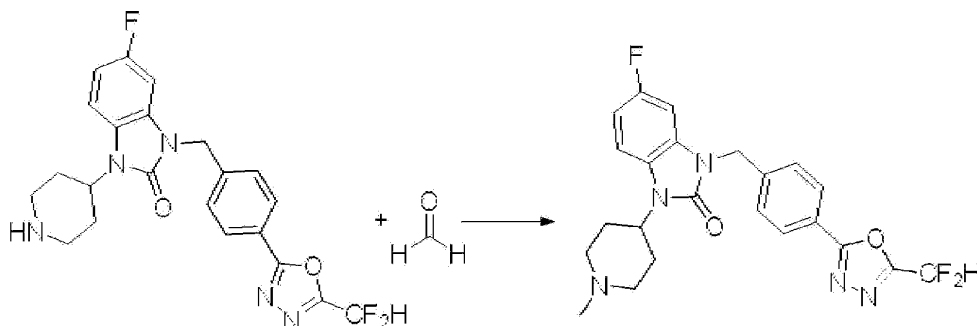
50

シウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセート／ヘキサン＝50％→100％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→40％）で精製および濃縮して、表題化合物（1.230 g、80.2％）を薄い黄色固体として得た。

【0636】

【ステップ3】化合物79の合成

【化200】



10

【0637】

ステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.226 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.096 g、0.451 mmol）、酢酸（0.013 mL、0.226 mmol）、およびホルムアルデヒド（0.014 g、0.451 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→5％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.067 g、65.2％）を白色固体として得た。

20

【0638】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.05（d, J = 8.3 Hz, 2H），7.44（d, J = 8.3 Hz, 2H），7.21（dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H），6.89（t, J = 51.7 Hz, 1H），6.73（td, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H），6.56（dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H），5.09（s, 2H），4.44 – 4.36（m, 1H），3.02 – 2.99（m, 2H），2.50 – 2.39（m, 2H），2.33（s, 3H），2.18 – 2.12（m, 2H），1.84 – 1.80（m, 2H）；LRMS（ES） m/z 458.3（ M^+ + 1）。

30

40

【0639】

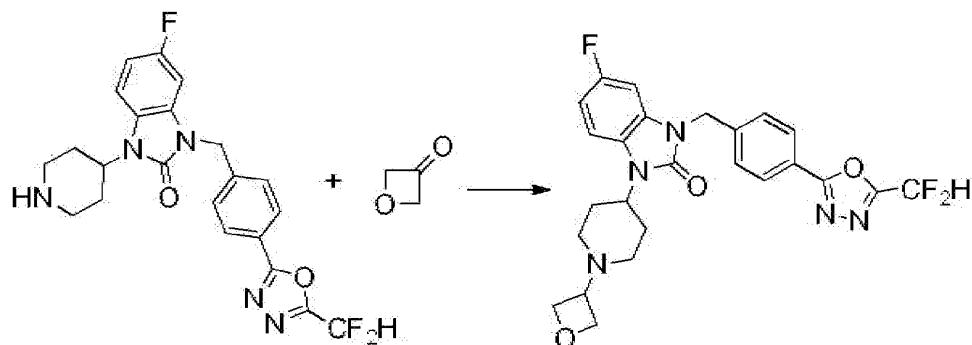
実施例80：化合物80の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0640】

【ステップ1】化合物80の合成

50

【化 2 0 1】



10

【0 6 4 1】

化合物 79 のステップ 2 で製造された 3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.226 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.096 g、0.451 mmol)、酢酸 (0.013 mL、0.226 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.033 g、0.451 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.086 g、76.1%) を白色固体として得た。

20

【0 6 4 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.63 (dt, J = 22.9, 6.4 Hz, 4H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.01 (td, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 500.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 6 4 3】

実施例 81: 化合物 81 の合成、5,6-ジクロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

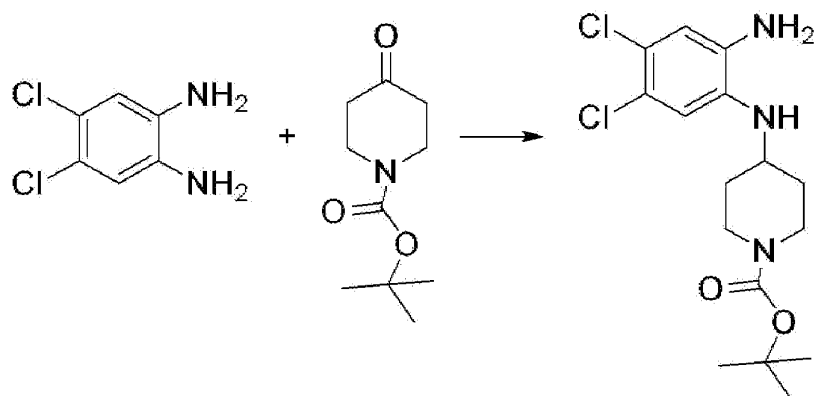
40

【0 6 4 4】

[ステップ 1] tert-ブチル 4-((2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 0 2】



10

【0 6 4 5】

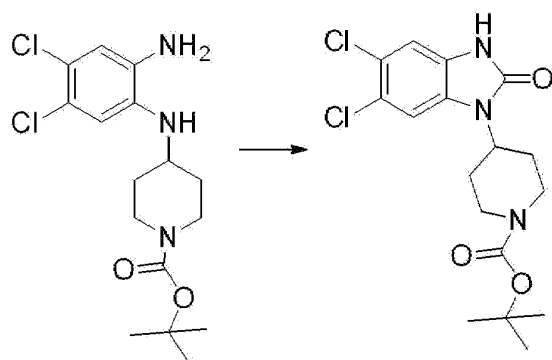
4, 5-ジクロロベンゼン-1, 2-ジアミン (5.000 g、28.244 mmol)、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (6.753 g、33.893 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (11.972 g、56.488 mmol)、および酢酸 (1.617 mL、28.244 mmol) を室温でジクロロメタン (280 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、120 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (4.380 g、43.0%) を褐色固体として得た。

20

【0 6 4 6】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((5, 6-ジクロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート) の合成

【化 2 0 3】



30

【0 6 4 7】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((2-アミノ-4, 5-ジクロロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.380 g、12.157 mmol) をテトラヒドロフラン (120 mL) に溶かし、0℃で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、2.760 g、17.020 mmol) を添加して室温で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、120 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (4.110 g、87.5%) を灰色固体として得た。

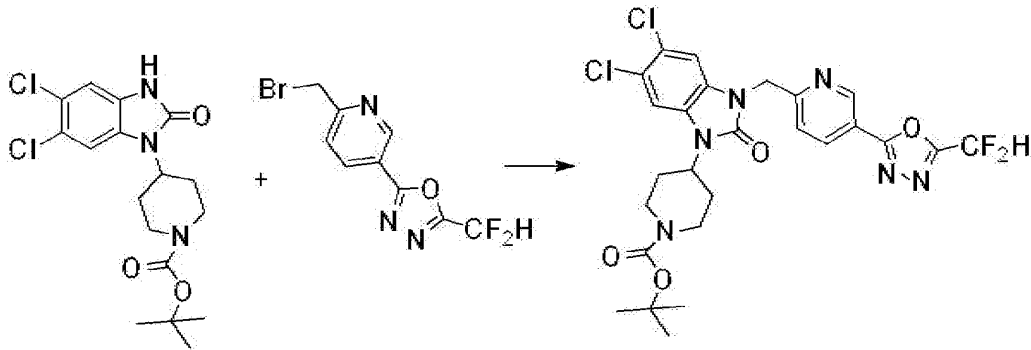
40

50

【0648】

【ステップ3】tert-ブチル4-(5,6-ジクロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化204】



10

【0649】

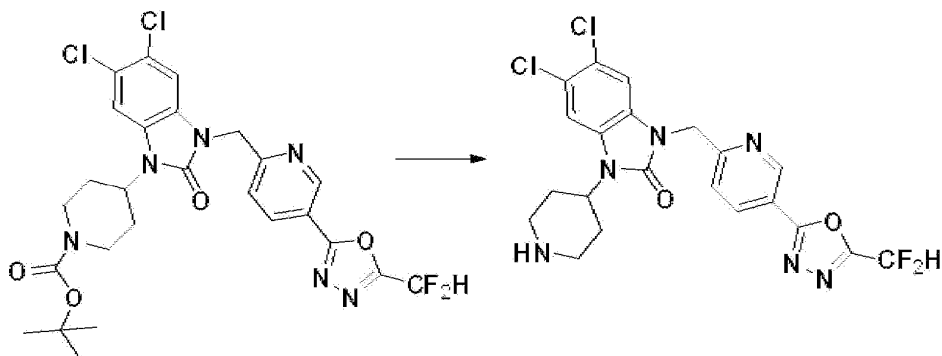
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-(5,6-ジクロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.800g、7.249mmol)、水素化ナトリウム(60.00%、0.377g、9.423mmol)、および2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.733g、9.423mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(70mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.240g、75.1%)を黄色固体として得た。

20

【0650】

【ステップ4】5,6-ジクロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化205】



40

【0651】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(5,6-ジクロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.240g、5.441mmol)を0℃

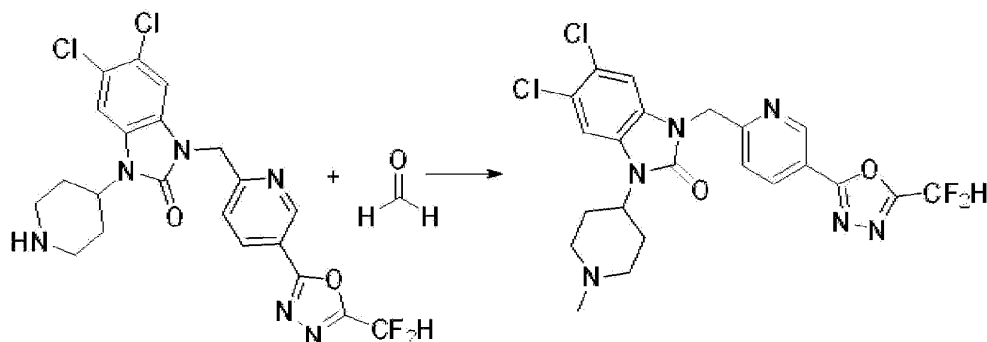
50

でジクロロメタン（50 mL）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸（8.334 mL、108.829 mmol）を添加し、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、80 gカートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→30％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（SiO₂、80 gカートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→30％）で精製および濃縮して、表題化合物（2.316 g、85.9％）を褐色固体として得た。

【0652】

【ステップ5】化合物81の合成

【化206】



【0653】

ステップ4で製造された5,6-ジクロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.202 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.086 g、0.404 mmol）、酢酸（0.012 mL、0.202 mmol）、およびホルムアルデヒド（0.012 g、0.404 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 gカートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0％→5％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.051 g、49.8％）を白色固体として得た。

【0654】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.26（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.33（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.74 - 7.40（m, 2H）, 7.07（s, 1H）, 6.92（t, J = 51.6 Hz, 1H）, 5.21（s, 2H）, 4.41 - 4.32（m, 1H）, 3.02（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 2.45 - 2.34（m, 5H）, 2.18 - 2.11（m, 2H）, 1.84 - 1.80（m, 2H）；LRMS（ES）m/z 511.5（M⁺ + 2）。

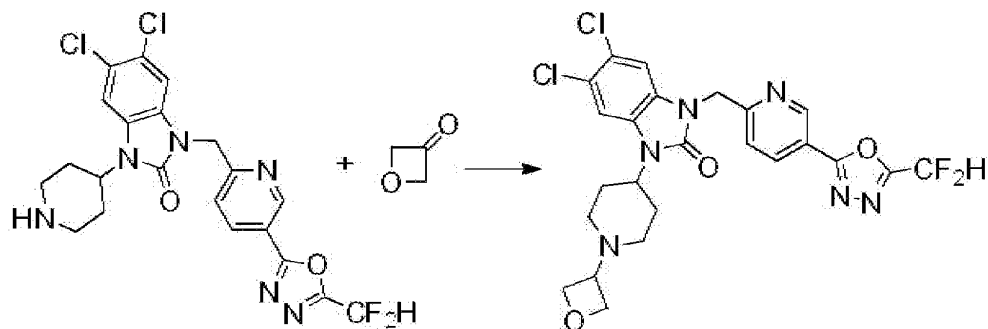
【0655】

実施例82：化合物82の合成、5,6-ジクロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0656】

【ステップ1】化合物82の合成

【化 207】



10

【0657】

化合物81のステップ4で製造された5,6-ジクロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.202mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.086g、0.404mmol)、酢酸(0.012mL、0.202mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.029g、0.404mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.091g、82.0%)を黄色固体として得た。

20

【0658】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.65 (dt, J = 19.9, 6.4 Hz, 4H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 553.5 (M⁺ + 2)。

30

【0659】

実施例83:化合物83の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

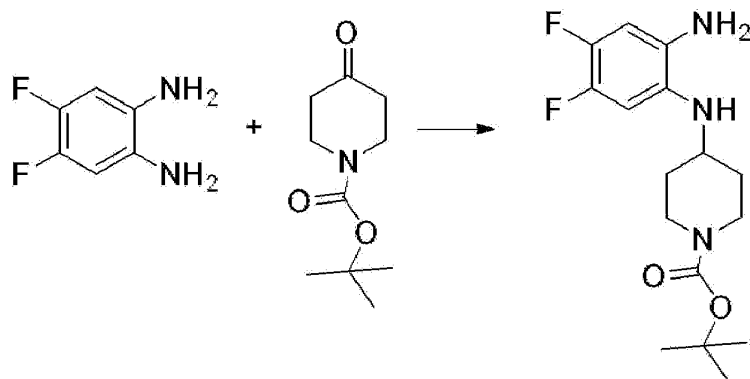
【0660】

【ステップ1】tert-ブチル4-((2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

50

【化 2 0 8】



10

【0 6 6 1】

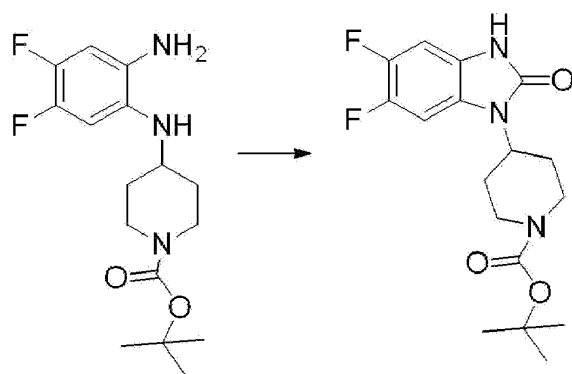
4, 5-ジフルオロベンゼン-1, 2-ジアミン (4.000 g、27.755 mmol)、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5.807 g、29.142 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (11.765 g、55.509 mmol) を室温でジクロロメタン (270 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→40%) で精製および濃縮して、表題化合物 (5.970 g、65.7%) を褐色液体として得た。

20

【0 6 6 2】

【ステップ2】 tert-ブチル 4-((5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート)の合成

【化 2 0 9】



30

【0 6 6 3】

ステップ1で製造された tert-ブチル 4-((2-アミノ-4, 5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.970 g、18.236 mmol) を0℃でテトラヒドロフラン (180 mL) に溶かした溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、3.548 g、21.883 mmol) を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→80%) で精製および濃縮して、表題化合物 (5.060 g、78.5%) を褐色固体として得た。

40

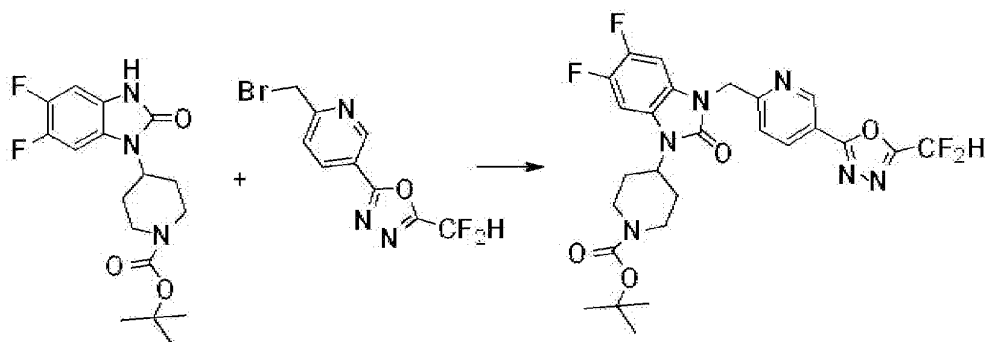
【0 6 6 4】

【ステップ3】 tert-ブチル 4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1

50

， 3 ， 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）ピリジン - 2 - イル）メチル） - 5 ， 6 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 ， 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル）
 ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

【化 2 1 0】



10

【 0 6 6 5】

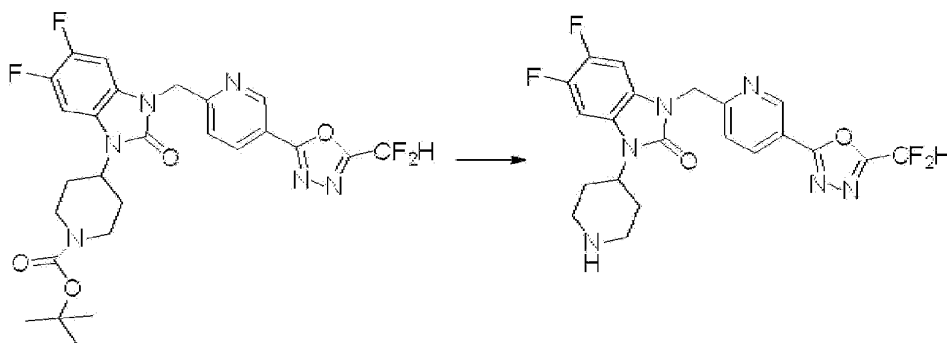
ステップ 2 で製造された tert - ブチル 4 - （ 5 ， 6 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 ， 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル）ピペリジン - 1 - カルボキシレート（ 1 . 6 0 0 g 、 4 . 5 2 8 mmol ）を 0 °C で N ， N - ジメチルホルムアミド（ 5 0 mL ）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（ 6 0 . 0 0 % 、 0 . 2 7 2 g 、 6 . 7 9 2 mmol ）を加え、同じ温度で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に 2 - （ 6 - （ブromoメチル）ピリジン - 3 - イル） - 5 - （ジフルオロメチル） - 1 ， 3 ， 4 - オキサジアゾール（ 1 . 7 0 7 g 、 5 . 8 8 6 mmol ）を添加し、室温で 5 時間さらに攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ Si O₂ 、 4 0 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン = 0 % → 7 0 % ）で精製および濃縮して、表題化合物（ 1 . 5 8 0 g 、 6 2 . 0 % ）を褐色固体として得た。

20

【 0 6 6 6】

【ステップ 4】 1 - （（ 5 - （ 5 - （ジフルオロメチル） - 1 ， 3 ， 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）ピリジン - 2 - イル）メチル） - 5 ， 6 - ジフルオロ - 3 - （ピペリジン - 4 - イル） - 1 ， 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オンの合成
 【化 2 1 1】

30



40

【 0 6 6 7】

ステップ 3 で製造された tert - ブチル 4 - （ 3 - （（ 5 - （ 5 - （ジフルオロメチル） - 1 ， 3 ， 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）ピリジン - 2 - イル）メチル） - 5 ， 6 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 ， 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル）ピペリジン - 1 - カルボキシレート（ 1 . 5 8 0 g 、 2 . 8 0 9 mmol ）を 0 °C でジクロロメタン（ 1 9 mL ）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸（ 2 . 1 5 1 mL 、 2 8 . 0 8 7 mmol ）を添加し、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

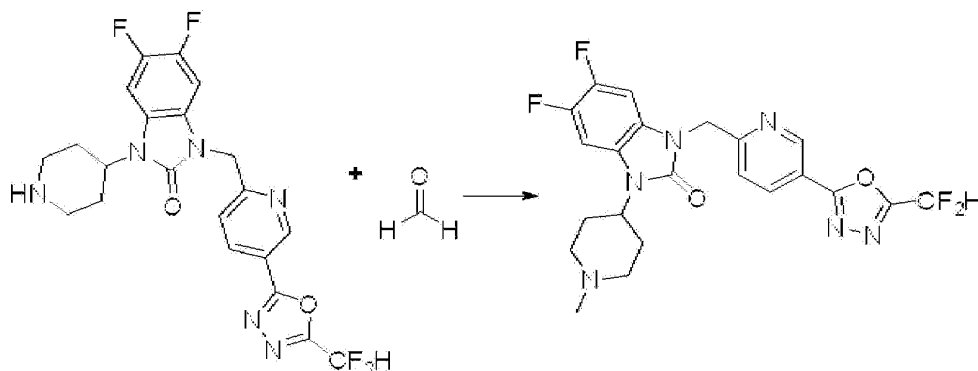
50

液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセート／ヘキサン＝50%→100%）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0%→30%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.513 g、39.5%）を褐色固体として得た。

【0668】

【ステップ5】化合物83の合成

【化212】



10

20

【0669】

ステップ4で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.216 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.092 g、0.433 mmol）、酢酸（0.012 mL、0.216 mmol）、およびホルムアルデヒド（0.013 g、0.433 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.070 g、67.5%）を黄色固体として得た。

30

【0670】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 5H), 2.14 (td, J = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.84 – 1.80 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 477.6 (M^+ + 1).

40

【0671】

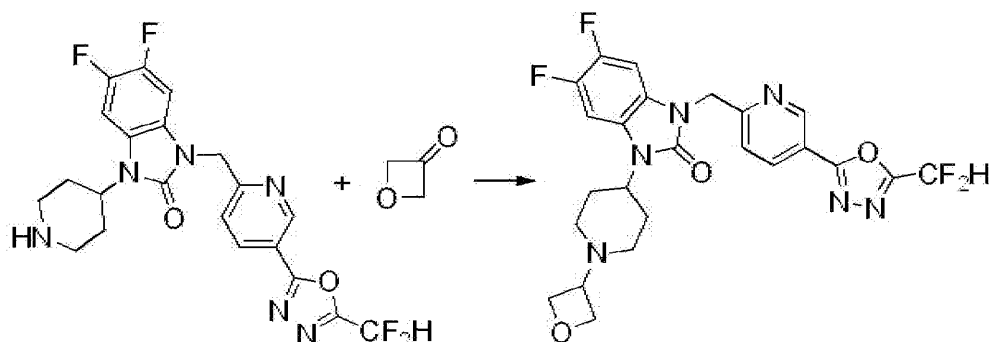
実施例84：化合物84の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0672】

【ステップ1】化合物84の合成

50

【化 2 1 3】



10

【0 6 7 3】

化合物 8 3 のステップ 4 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.216 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.433 mmol)、酢酸 (0.012 mL、0.216 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.031 g、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.071 g、63.1%) を黄色固体として得た。

20

【0 6 7 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (dt, J = 21.5, 200.2 Hz, 4H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.01 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 519.6 (M⁺ + 1)。

30

【0 6 7 5】

実施例 8 5: 化合物 8 5 の合成、5,6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

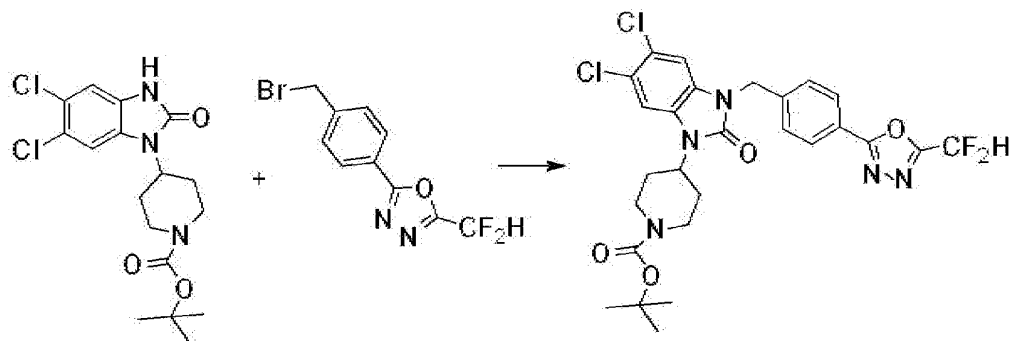
40

【0 6 7 6】

[ステップ 1] tert-ブチル 4-(5,6-ジクロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 1 4】



10

【0 6 7 7】

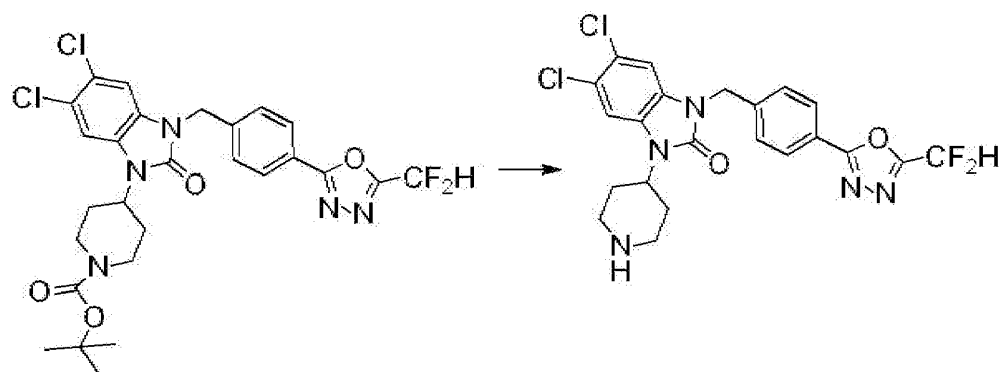
化合物 81 のステップ 2 で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジクロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.050 g、5.307 mmol) を 0℃ で *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.318 g、7.961 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2- (4- (プロモメチル) フェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1.994 g、6.899 mmol) を添加し、室温で 5 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.120 g、67.2%) を褐色固体として得た。

20

【0 6 7 8】

【ステップ 2】 *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジクロロ-3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 1 5】



30

40

【0 6 7 9】

ステップ 1 で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジクロロ-3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.120 g、3.566 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.731 mL、35.664 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カ

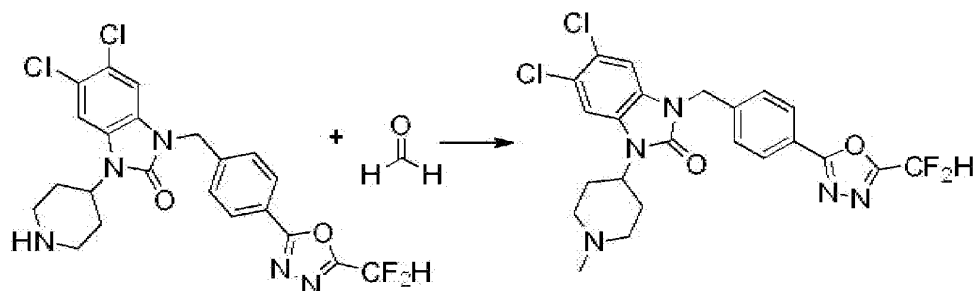
50

ートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝０％→３０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．１９５ｇ、９．２％）を白色固体として得た。

【０６８０】

【ステップ３】化合物８５の合成

【化２１６】



10

【０６８１】

ステップ２で製造された５，６－ジクロロ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）－３－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．１００ｇ、０．２０２mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．０８６ｇ、０．４０５mmol）、酢酸（０．０１２mL、０．２０２mmol）、およびホルムアルデヒド（０．０１２g、０．４０５mmol）を室温でジクロロメタン（２mL）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、４gカートリッジ；ジクロロメタン／メタノール＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０６５ｇ、６３．１％）を白色固体として得た。

20

【０６８２】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ ８．０７（d，J＝８．４ Hz，２H），７．４４－７．４１（m，３H），６．９０（t，J＝５１．７ Hz，１H），６．８７（s，１H），５．０９（s，２H），４．４３－４．３５（m，１H），３．０５－３．０２（m，２H），２．４６－２．３５（m，５H），２．１６（td，J＝１２．０，２．１ Hz，２H），１．８５－１．８１（m，２H）；LRMS（ES）m/z ５１０．５（M⁺＋２）。

30

【０６８３】

実施例８６：化合物８６の合成、５，６－ジクロロ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）－３－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

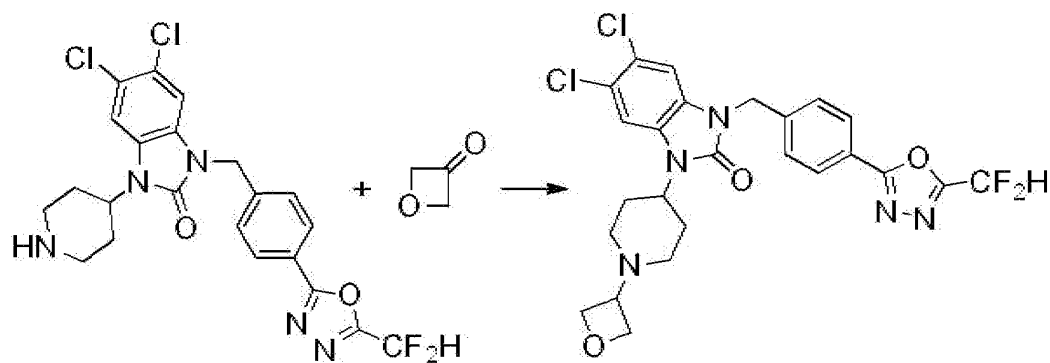
【０６８４】

【ステップ１】化合物８６の合成

40

50

【化 2 1 7】



10

【0 6 8 5】

化合物 85 のステップ 2 で製造された 5, 6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.202 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.086 g、0.405 mmol)、酢酸 (0.012 mL、0.202 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.029 g、0.405 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.056 g、50.3%) を白色固体として得た。

20

【0 6 8 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.66 (dt, J = 19.4, 6.4 Hz, 4H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.84 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 552.5 (M⁺ + 2)。

30

【0 6 8 7】

実施例 87: 化合物 87 の合成、5, 6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

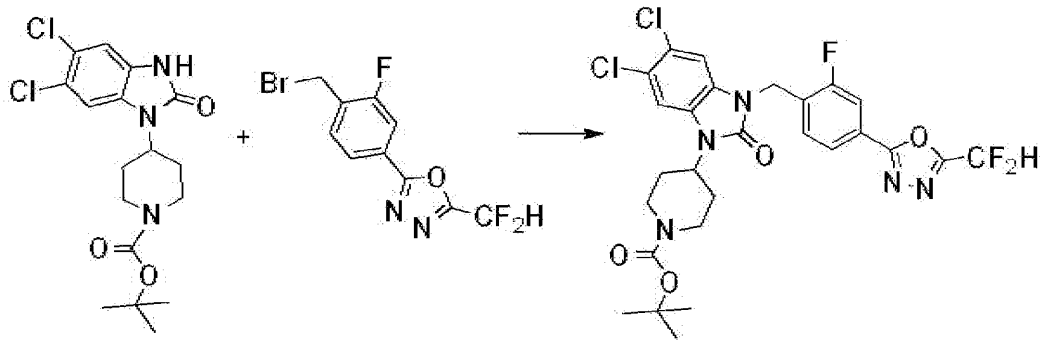
【0 6 8 8】

[ステップ 1] tert-ブチル 4-(5, 6-ジクロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

40

50

【化 2 1 8】



10

【0 6 8 9】

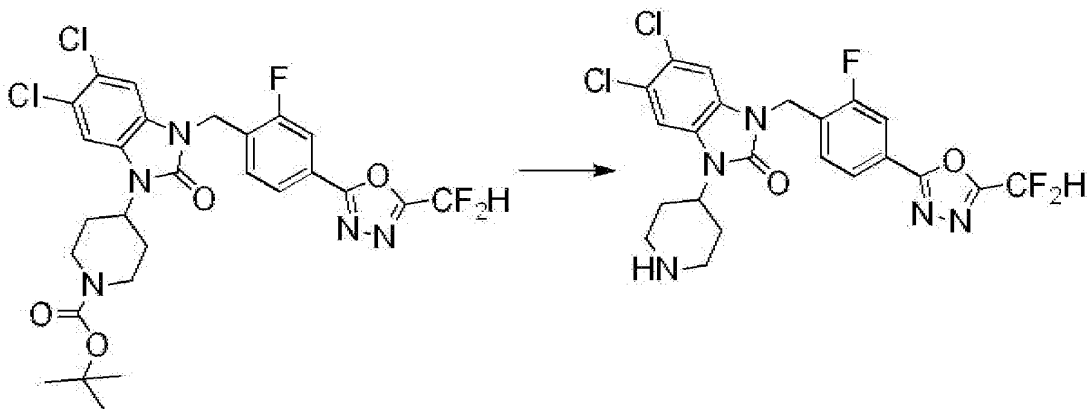
化合物 8 1 のステップ 2 で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジクロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.050 g、5.307 mmol) を 0℃ で *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.318 g、7.961 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2- (4- (プロモメチル) -3-フルオロフェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (2.119 g、6.899 mmol) を添加し、室温で 5 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.157 g、66.4%) を薄い褐色固体として得た。

20

【0 6 9 0】

【ステップ 2】 5, 6-ジクロロ-1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -3- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化 2 1 9】



30

【0 6 9 1】

ステップ 1 で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジクロロ-3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.157 g、3.522 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.697 mL、35.219 mmol) を室温でジクロロメタン (25 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラ

40

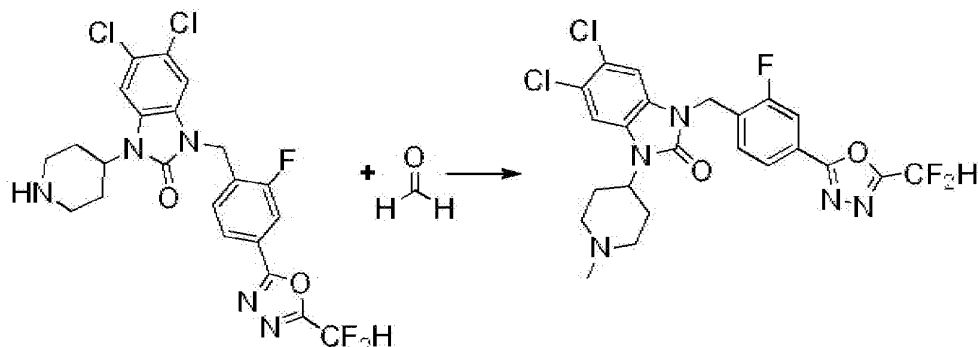
50

ムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.268 g、70.3%) を白色固体として得た。

【0692】

【ステップ3】 化合物87の合成

【化220】



10

【0693】

ステップ2で製造された5,6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.195 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.083 g、0.390 mmol)、酢酸 (0.011 mL、0.195 mmol)、およびホルムアルデヒド (0.012 g、0.390 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ；ジクロロメタン／メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.061 g、58.9%) を白色固体として得た。

20

【0694】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 5H), 2.17 – 2.11 (m, 2H), 1.81 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 526.5 (M^+)。

30

【0695】

実施例88：化合物88の合成、5,6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

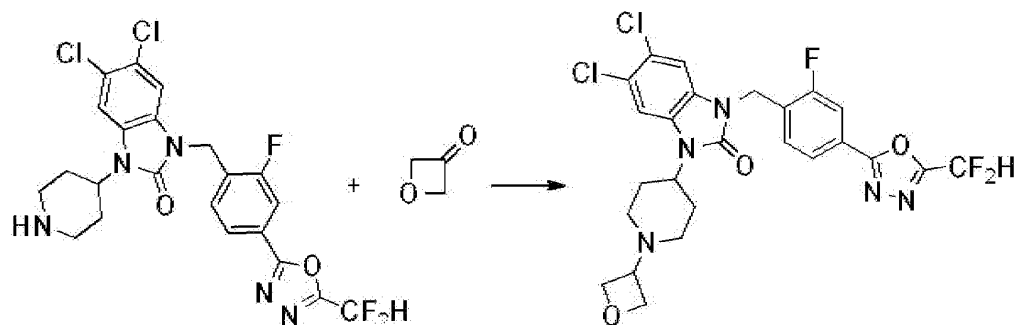
40

【0696】

【ステップ1】 化合物88の合成

50

【化 2 2 1】



10

【0 6 9 7】

化合物 87 のステップ 2 で製造された 5, 6-ジクロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.195 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.083 g, 0.390 mmol)、酢酸 (0.011 mL, 0.195 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.028 g, 0.390 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.067 g, 60.3%) を白色固体として得た。

20

【0 6 9 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.44 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (dt, J = 19.6, 6.4 Hz, 4H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 568.5 (M⁺)。

30

【0 6 9 9】

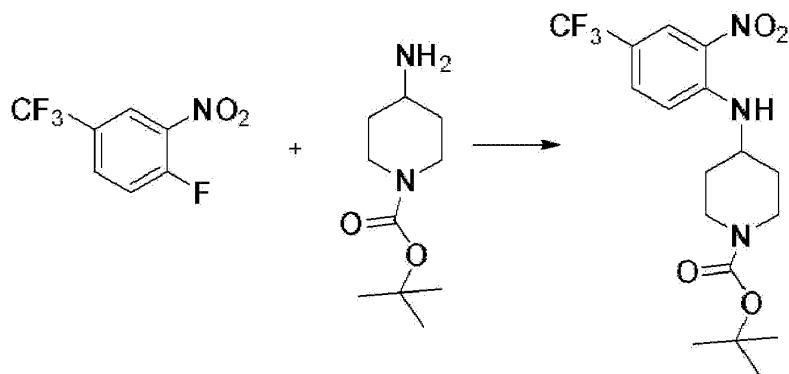
実施例 89: 化合物 89 の合成、3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 7 0 0】

【ステップ 1】tert-ブチル 4-((2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

40

【化 2 2 2】



10

【0701】

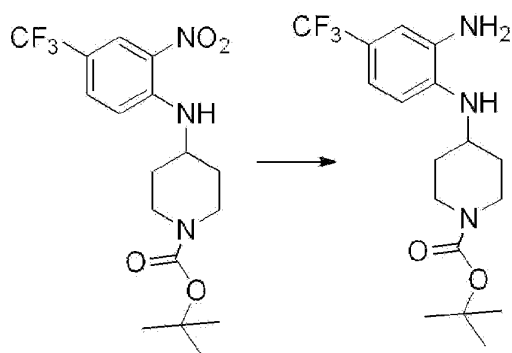
1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.000 g、23.912 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (5.029 g、25.108 mmol)、炭酸カリウム (6.609 g、47.824 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.397 g、2.391 mmol) を室温で N,N-ジメチルホルムアミド (240 mL) に溶かした溶液を 80℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、120 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (7.920 g、85.1%) を黄色固体として得た。

20

【0702】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 2 3】



30

【0703】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.920 g、20.340 mmol) および Pd/C (10%、0.481 g、2.034 mmol) を室温でメタノール (200 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (7.130 g、97.5%、紫色固体)。

40

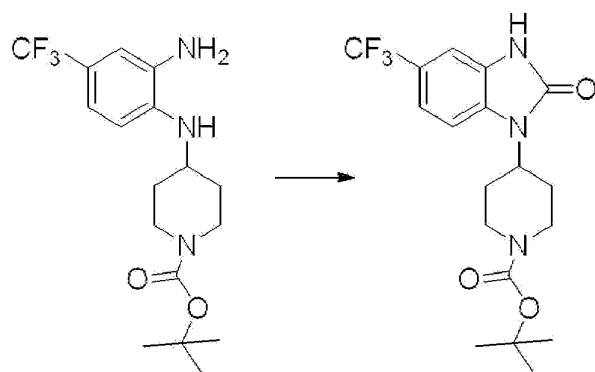
【0704】

【ステップ 3】 tert-ブチル 4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボ

50

キシレートの合成

【化 2 2 4】



10

【0705】

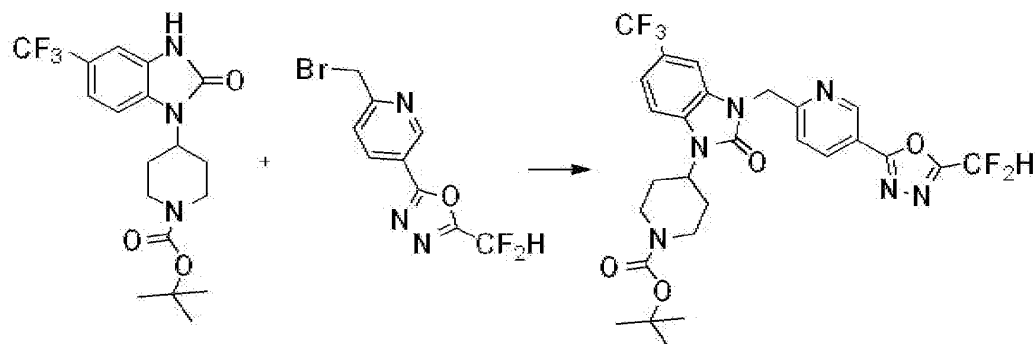
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.130g、19.839mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶かし、0℃で1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、4.504g、27.775mmol)を添加して室温で18時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、120gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(7.610g、99.5%)を灰色固体として得た。

20

【0706】

【ステップ4】tert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 2 5】



30

【0707】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.500g、6.487mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(65mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.389g、9.730mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.446g、8.433mmol)を添加し、室温で5時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.516

40

50

)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.202mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.086g、0.405mmol)、酢酸(0.012mL、0.202mmol)、およびホルムアルデヒド(0.012g、0.405mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.061g、59.3%)を黄色固体として得た。

【0712】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 3.03 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.82 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 509.3 (M⁺ + 1)。

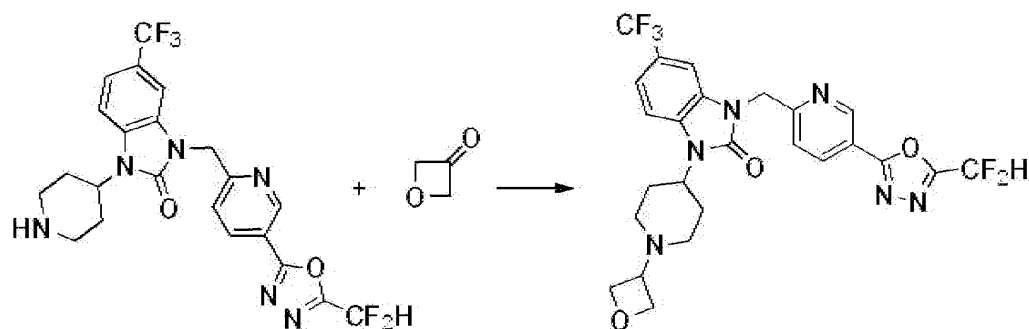
【0713】

実施例90：化合物90の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0714】

【ステップ1】化合物90の合成

【化228】



【0715】

化合物89のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.202mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.086g、0.405mmol)、酢酸(0.012mL、0.202mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.029g、0.405mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.083g、74.9%)を黄色固体として得た。

【0716】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 – 9.25 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (dt, J = 22.9, 6.4 Hz, 4H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H);
LRMS (ES) m/z 551.6 (M^+ + 1)。

10

【0717】

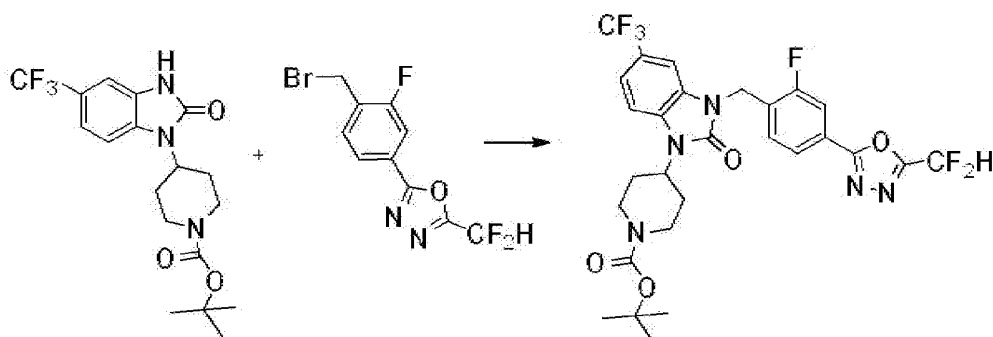
実施例91：化合物91の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0718】

【ステップ1】tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20

【化229】



30

【0719】

化合物89のステップ3で製造されたtert-ブチル4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.500 g, 6.487 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (65 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.389 g, 9.730 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブromoメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (2.590 g, 8.433 mmol) を添加し、室温で5時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.821 g, 71.1%) を白色固体として得た。

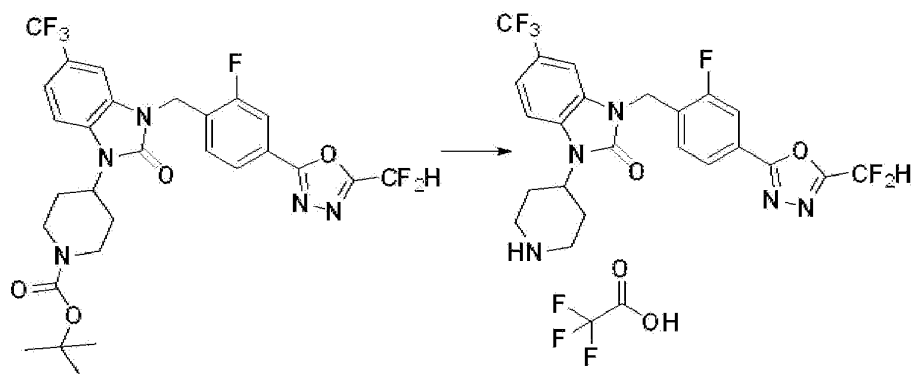
40

【0720】

【ステップ2】3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2-トリフルオロアセテートの合成

50

【化 2 3 0】



10

【0 7 2 1】

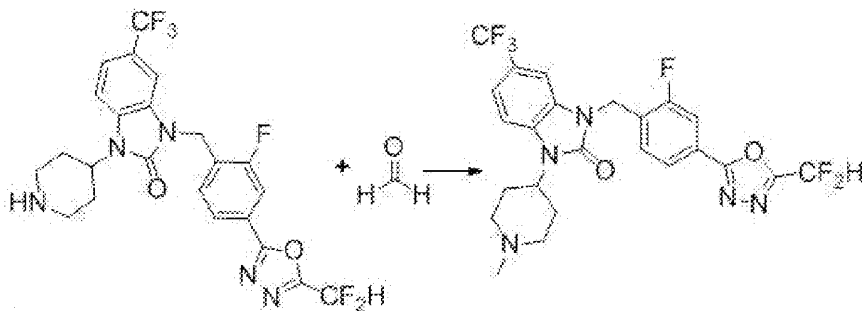
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.500g、5.723mmol)およびトリフルオロ酢酸(4.383mL、57.232mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(4.770g、133.3%、薄い黄色固体)。

20

【0 7 2 2】

【ステップ3】化合物91の合成

【化 2 3 1】



30

【0 7 2 3】

ステップ2で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.196mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.083g、0.391mmol)、酢酸(0.011mL、0.196mmol)、およびホルムアルデヒド(0.012g、0.391mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.079g、77.0%)を白色固体として得た。

40

【0 7 2 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.8

50

9 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 1.85 – 1.81 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 526.1 ($M^+ + 1$).

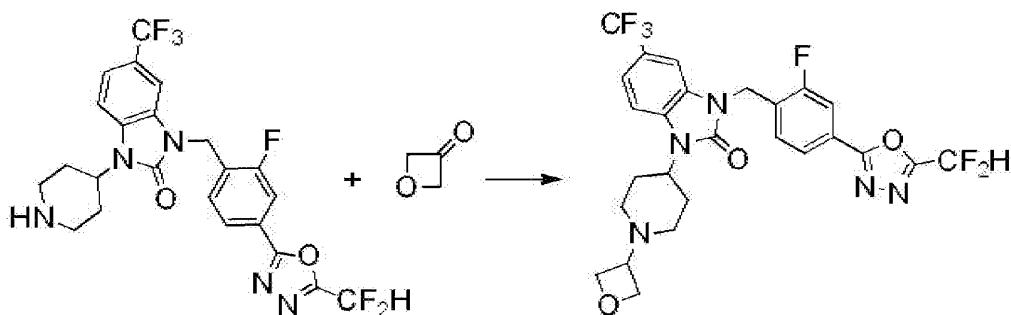
【0725】

実施例92：化合物92の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0726】

【ステップ1】化合物92の合成

【化232】



【0727】

化合物91のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.196 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.083 g, 0.391 mmol)、酢酸 (0.011 mL, 0.196 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.028 g, 0.391 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.093 g, 83.7%) を白色固体として得た。

【0728】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.64 (dt, $J = 23.1, 6.4$ Hz, 4H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 568.2 ($M^+ + 1$).

【0729】

実施例93：化合物93の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

20

30

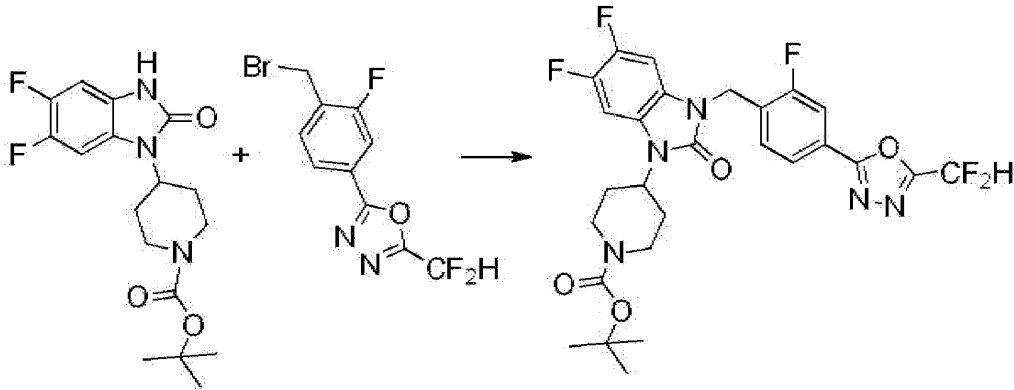
40

50

【0730】

【ステップ1】 *tert*-ブチル 4- (3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化233】



10

【0731】

化合物83のステップ2で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.600 g、4.528 mmol) を0℃で*N,N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.272 g、6.792 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2- (4- (ブロモメチル) -3-フルオロフェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1.807 g、5.886 mmol) を添加し、室温で5時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.270 g、48.4%) を薄い黄色固体として得た。

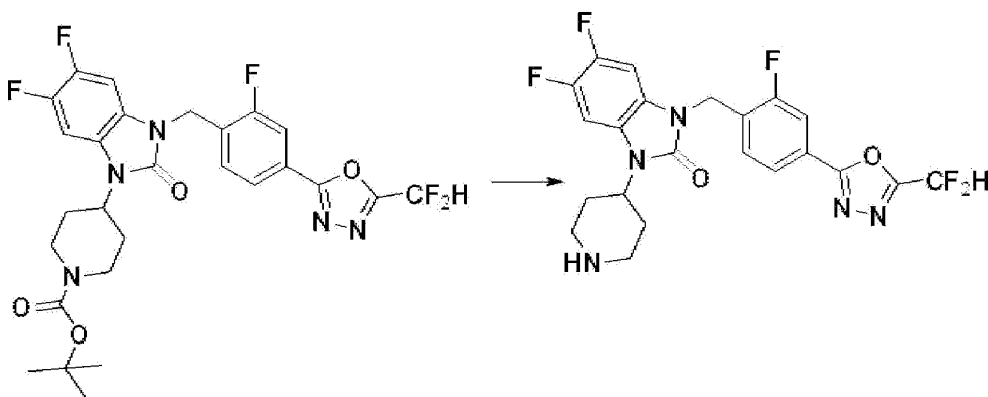
20

30

【0732】

【ステップ2】 1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -5, 6-ジフルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化234】



40

【0733】

ステップ1で製造された *tert*-ブチル 4- (3- (4- (5- (ジフルオロメチル

50

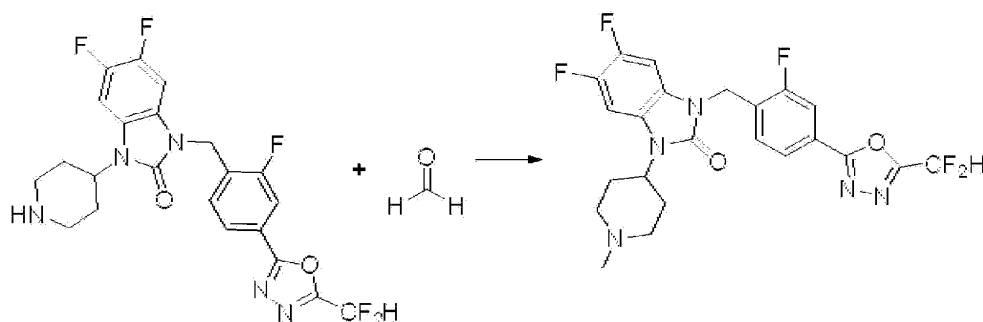
)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.270 g、2.191 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.678 mL、21.914 mmol)を室温でジクロロメタン(20 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40 gカートリッジ; ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.401 g、38.1%)を白色固体として得た。

10

【0734】

【ステップ3】化合物93の合成

【化235】



20

【0735】

ステップ2で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5, 6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100 g、0.209 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.088 g、0.417 mmol)、酢酸(0.012 mL、0.209 mmol)、およびホルムアルデヒド(0.013 g、0.417 mmol)を室温でジクロロメタン(2 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ; ジクロロメタン/メタノール=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.051 g、49.1%)を白色固体として得た。

30

【0736】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.76 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 3.01 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 5H), 2.17 – 2.11 (m, 2H), 1.83 – 1.79 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 494.4 (M⁺ + 1)。

40

【0737】

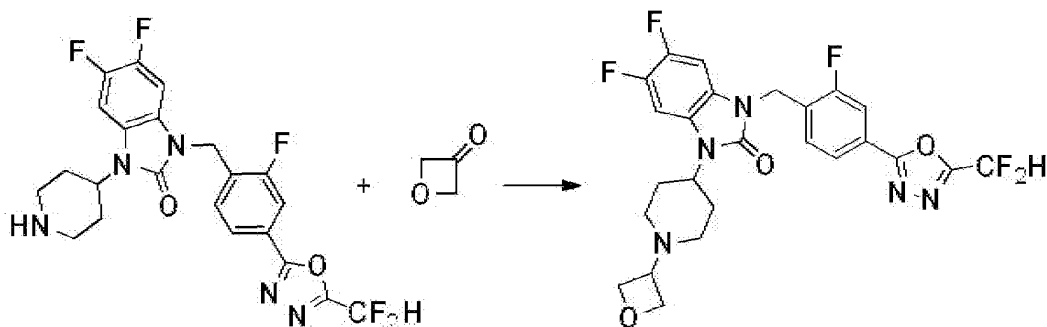
実施例94：化合物94の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5, 6-ジフルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0738】

【ステップ1】化合物94の合成

50

【化 2 3 6】



10

【0 7 3 9】

化合物 9 3 のステップ 2 で製造された 1 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 0 9 m m o l) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 8 8 g , 0 . 4 1 7 m m o l) 、 酢酸 (0 . 0 1 2 m L , 0 . 2 0 9 m m o l) 、 およびオキセタン - 3 - オン (0 . 0 3 0 g , 0 . 4 1 7 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; ジクロロメタン / メタノール = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 8 3 g , 7 4 . 7 %) を白色固体として得た。

20

【0 7 4 0】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 8 4 - 7 . 8 1 (m , 2 H) , 7 . 4 4 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (d d , J = 1 0 . 3 , 6 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 7 7 (m , 2 H) , 5 . 1 1 (s , 2 H) , 4 . 6 9 (d t , J = 2 1 . 2 , 3 6 . 2 H z , 4 H) , 4 . 4 1 - 4 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 2 . 9 0 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 8 5 - 1 . 8 2 (m , 2 H) ; L R M S (E S) m / z 5 3 6 . 2 (M ⁺ + 1) 。

30

【0 7 4 1】

実施例 9 5 : 化合物 9 5 の合成、 1 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

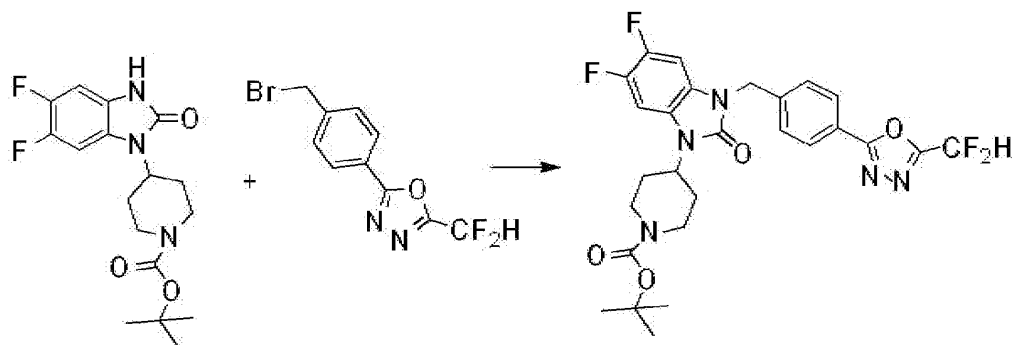
【0 7 4 2】

[ステップ 1] tert - ブチル 4 - (3 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

40

50

【化 2 3 7】



10

【0 7 4 3】

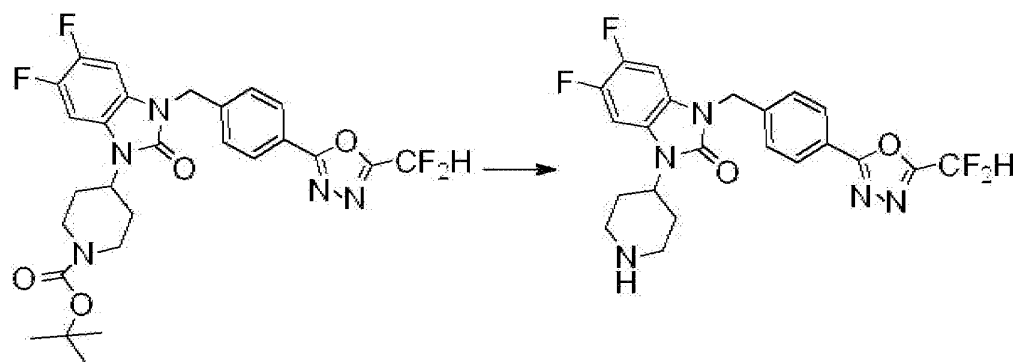
化合物 83 のステップ 2 で製造された *tert*-ブチル 4- (5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.600 g、4.528 mmol) を 0℃ で *N,N*-ジメチルホルムアミド (45 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.272 g、6.792 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2- (4- (ブロモメチル) フェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1.702 g、5.886 mmol) を添加し、室温で 5 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.869 g、73.5%) を薄い黄色固体として得た。

20

【0 7 4 4】

【ステップ 2】 1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -5, 6-ジフルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化 2 3 8】



30

【0 7 4 5】

ステップ 1 で製造された *tert*-ブチル 4- (3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -5, 6-ジフルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.869 g、3.328 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.549 mL、33.283 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=50%→

40

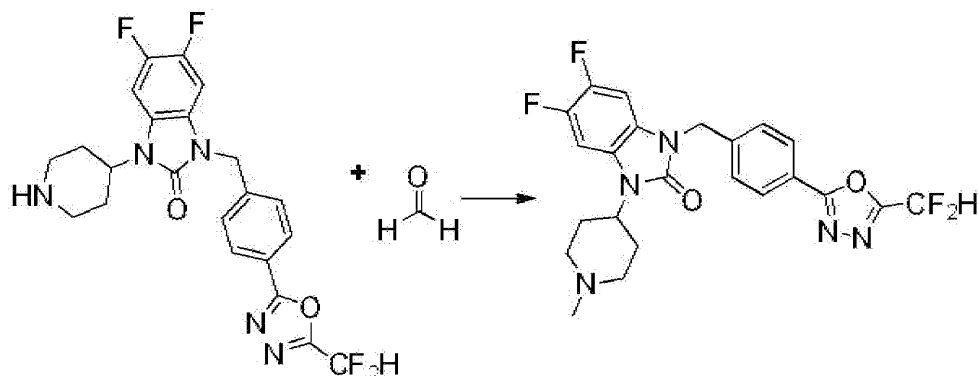
50

100%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; ジクロロメタン/1%-メタノール水溶液 = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.152 g、75.0%) を白色固体として得た。

【0746】

【ステップ3】 化合物95の合成

【化239】



10

【0747】

ステップ2で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.433 mmol)、酢酸 (0.012 mL、0.217 mmol)、およびホルムアルデヒド (0.013 g、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; ジクロロメタン/メタノール = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.061 g、59.2%) を白色固体として得た。

20

【0748】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 10.5, 6.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 5H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 1.84 – 1.80 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 476.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

30

【0749】

実施例96：化合物96の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

【0750】

【ステップ1】 化合物96の合成

50

【 0 7 5 1 】

20

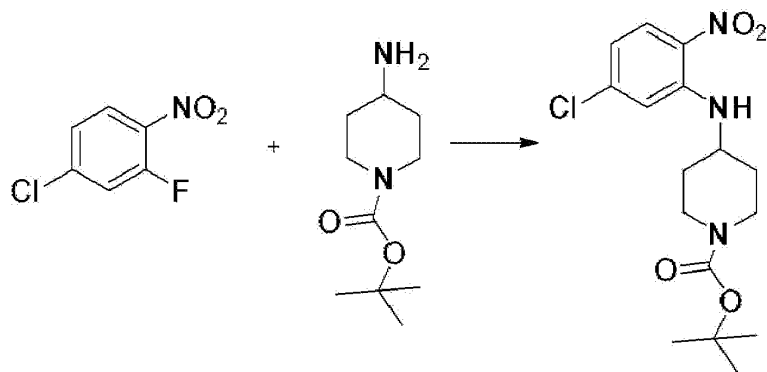
30

実施例 97：化合物 97 の合成、5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

【ステップ1】 tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化 2 4 1】



10

【0 7 5 5】

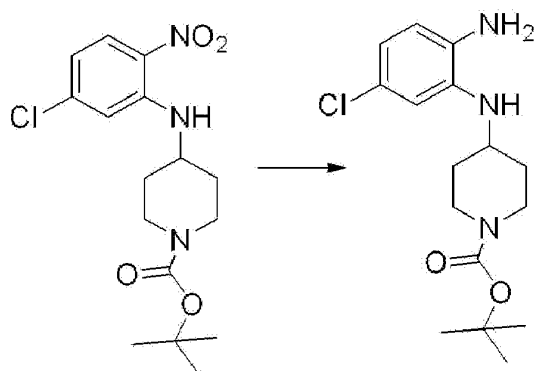
4-クロロ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (5.000 g、28.484 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (5.990 g、29.908 mmol)、炭酸カリウム (7.873 g、56.967 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.473 g、2.848 mmol) を室温で N, N-ジメチルホルムアミド (300 mL) に溶かした溶液を 80℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を紙フィルターで濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、120 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (9.450 g、93.2%) を橙色液体として得た。

20

【0 7 5 6】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 4 2】



30

【0 7 5 7】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (9.450 g、26.558 mmol) および Raney Ni 10 wt% を室温でメタノール (250 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した (8.270 g、95.6%、褐色固体)。

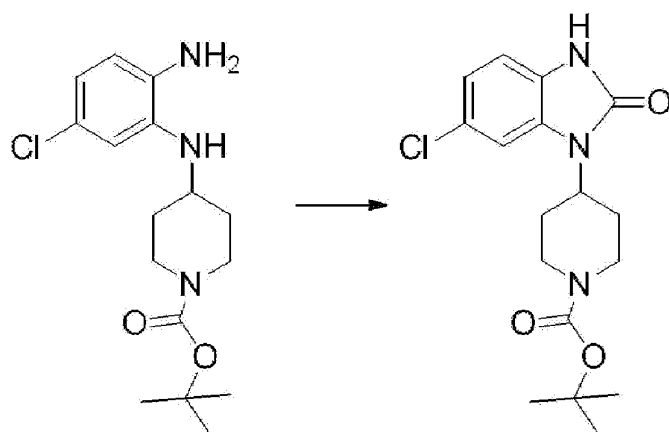
40

【0 7 5 8】

【ステップ 3】 tert-ブチル 4-((6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 4 3】



10

【0 7 5 9】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(8.270g、25.381mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、5.762g、35.533mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(250mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、120gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(6.720g、75.3%)を褐色固体として得た。

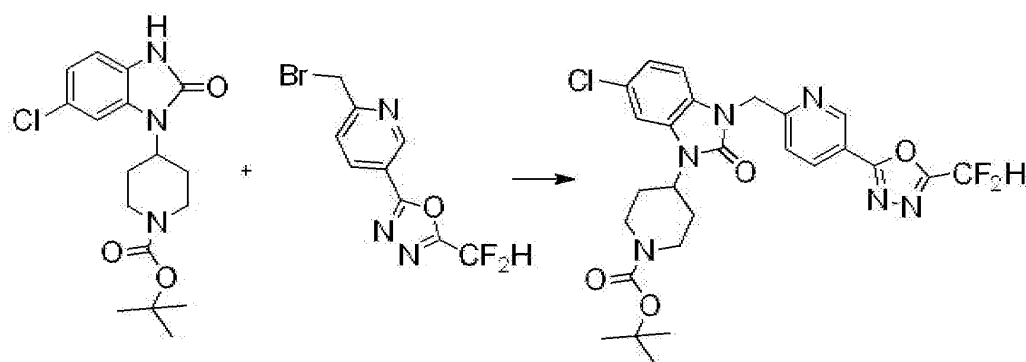
20

【0 7 6 0】

【ステップ4】tert-ブチル4-(6-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

30

【化 2 4 4】



40

【0 7 6 1】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.200g、6.253mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.375g、9.380mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.358g、8.129mmol)を添加し、室温で2.5時間さらに攪拌した。反

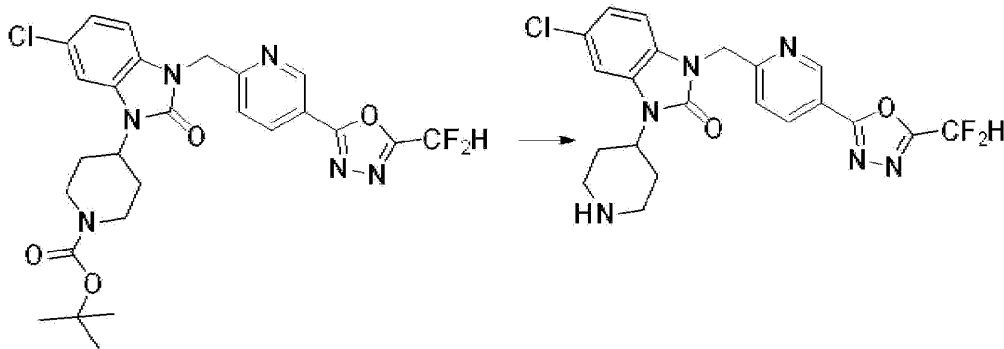
50

応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→100%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.124 g、60.5%）を褐色固体として得た。

【0762】

【ステップ5】 5-クロロ-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化245】



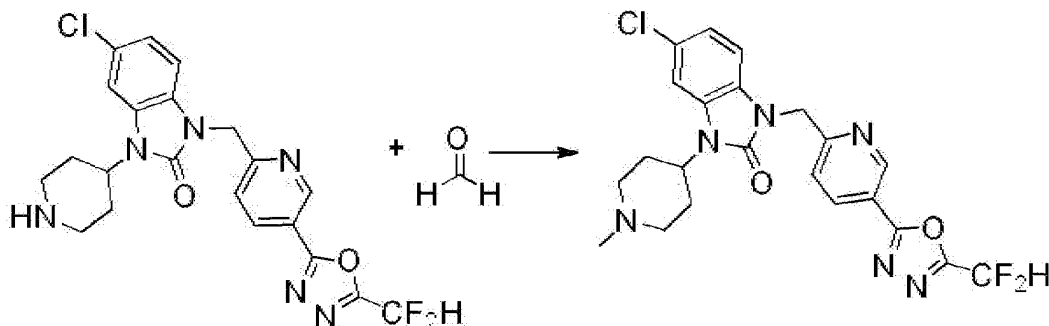
【0763】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-（6-クロロ-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.124 g、3.786 mmol）およびトリフルオロ酢酸（2.899 mL、37.862 mmol）を室温でジクロロメタン（30 mL）に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝80%→100%）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（1.210 g、69.3%）を褐色固体として得た。

【0764】

【ステップ6】 化合物97の合成

【化246】



【0765】

ステップ5で製造された5-クロロ-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3-（ピペリジ

ン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.434mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびホルムアルデヒド(0.020g、0.651mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.065g、62.8%)を赤色固体として得た。

【0766】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (dd, J = 2.3, 0.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (td, J = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.80 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 475.5 (M⁺ + 1)。

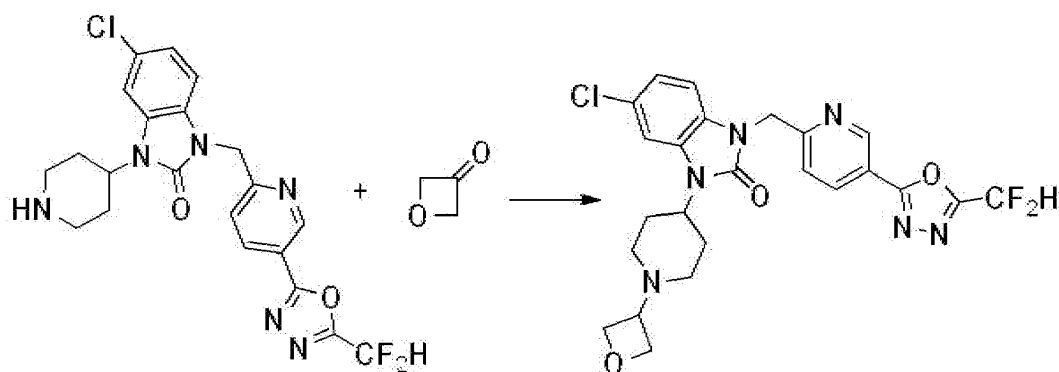
【0767】

実施例98:化合物98の合成、5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0768】

【ステップ1】化合物98の合成

【化247】



【0769】

化合物97のステップ5で製造された5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.434mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.047g、0.651mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.072g、64.1%)を黄色固体と

して得た。

【0770】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.64 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 4H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 517.4 ($\text{M}^+ + 1$).

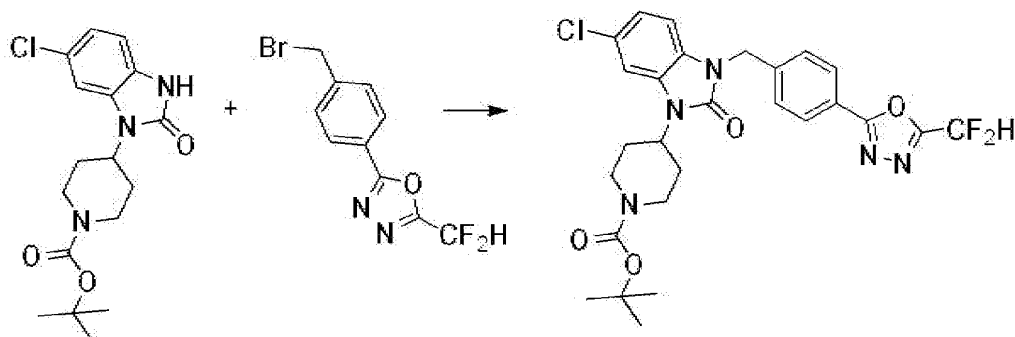
【0771】

実施例99：化合物99の合成、5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0772】

【ステップ1】tert-ブチル4-(6-クロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化248】



【0773】

化合物97のステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.200 g、6.253 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.375 g、9.380 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (2.350 g、8.129 mmol) を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.251 g、64.3%) を褐色固体として得た。

【0774】

【ステップ2】5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

10

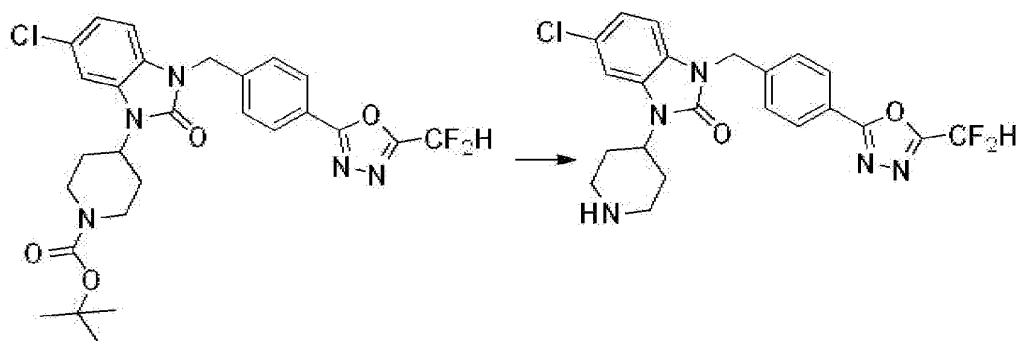
20

30

40

50

【化 2 4 9】



10

【0 7 7 5】

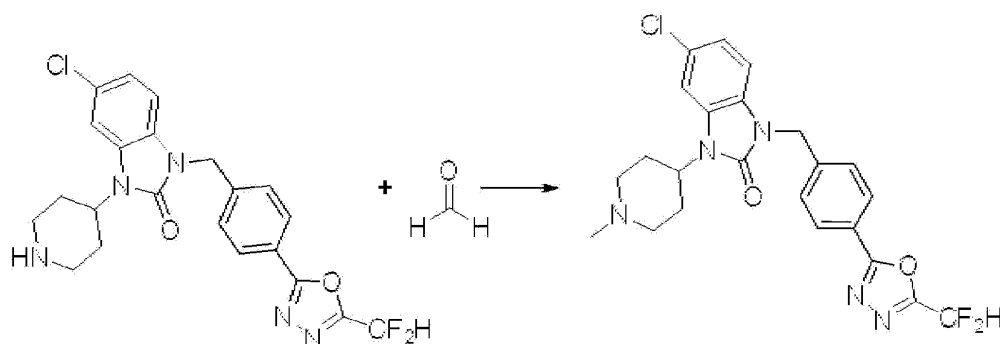
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(6-クロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.251g、4.020mmol)およびトリフルオロ酢酸(3.078mL、40.196mmol)を室温でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.746g、94.5%)を黄色固体として得た。

20

【0 7 7 6】

【ステップ3】化合物99の合成

【化 2 5 0】



30

【0 7 7 7】

ステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.435mmol)、酢酸(0.012mL、0.217mmol)、およびホルムアルデヒド(0.020g、0.652mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.051g、49.9%)を黄色固体として得た。

40

【0 7 7 8】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 3.03 – 3.01 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 474.4 ($\text{M}^+ + 1$).

10

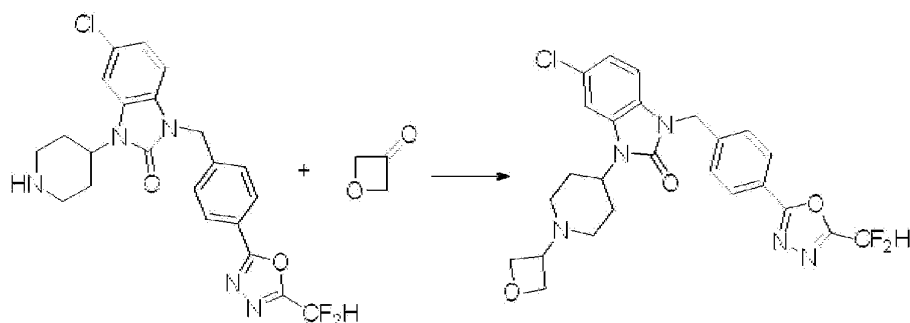
【0779】

実施例100：化合物100の合成、5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0780】

【ステップ1】化合物100の合成

【化251】



20

【0781】

化合物99のステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.435 mmol)、酢酸 (0.012 mL、0.217 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.047 g、0.652 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.052 g、46.6%) を黄色固体として得た。

30

【0782】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 4H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.88 –

40

50

1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 516.5 ($M^+ + 1$).

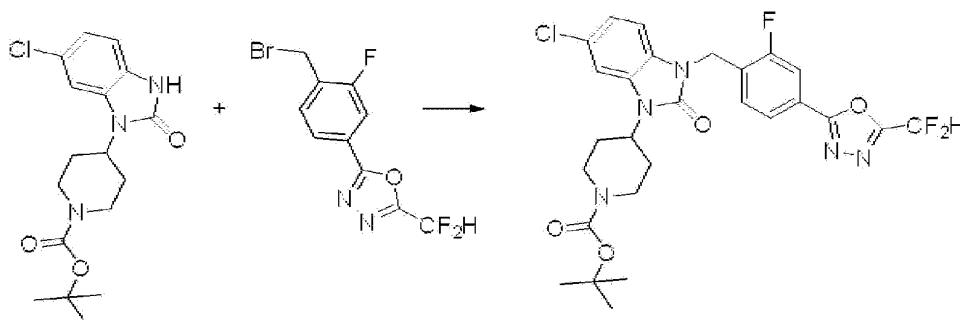
【0783】

実施例101：化合物101の合成、5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0784】

【ステップ1】tert-ブチル4-(6-クロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化252】



【0785】

化合物97のステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.200g、6.253mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.375g、9.380mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブromoメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.496g、8.129mmol)を添加し、室温で4時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.693g、74.5%)を褐色固体として得た。

【0786】

【ステップ2】5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

10

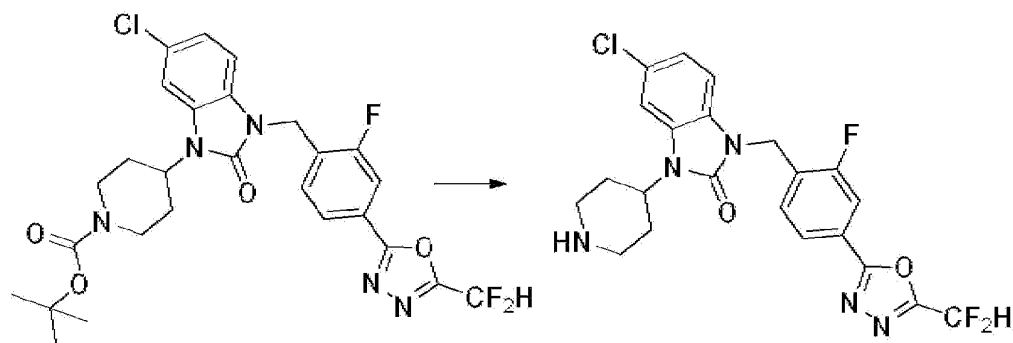
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

【0 7 8 7】

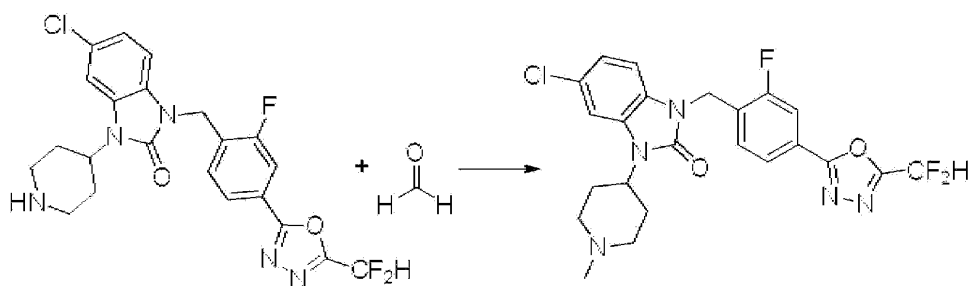
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(6-クロロ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.693g、4.659mmol)およびトリフルオロ酢酸(3.568mL、46.593mmol)を室温でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.155g、96.8%)を黄色固体として得た。

20

【0 7 8 8】

【ステップ3】化合物101の合成

【化 2 5 4】



30

【0 7 8 9】

ステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.209mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.089g、0.419mmol)、酢酸(0.012mL、0.209mmol)、およびホルムアルデヒド(0.019g、0.628mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.058g、56.2%)を白色固体として得た。

40

【0 7 9 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 - 7.80 (

50

m, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 492.3 (M⁺ + 1)。

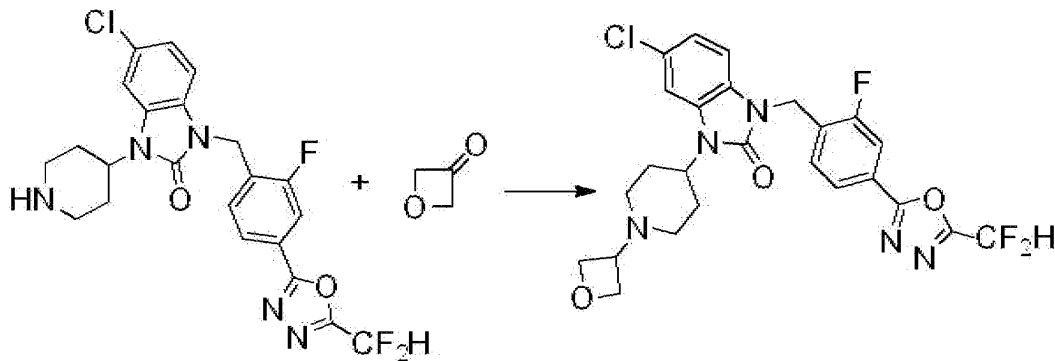
【0791】

実施例102：化合物102の合成、5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0792】

【ステップ1】化合物102の合成

【化255】



【0793】

化合物101のステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.209 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.089 g, 0.419 mmol)、酢酸 (0.012 mL, 0.209 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.045 g, 0.628 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.083 g, 74.2%) を薄い黄色固体として得た。

【0794】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.80 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.77 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (dt, J = 17.0, 5.9 Hz, 4H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 536.3 (M⁺ + 1)。

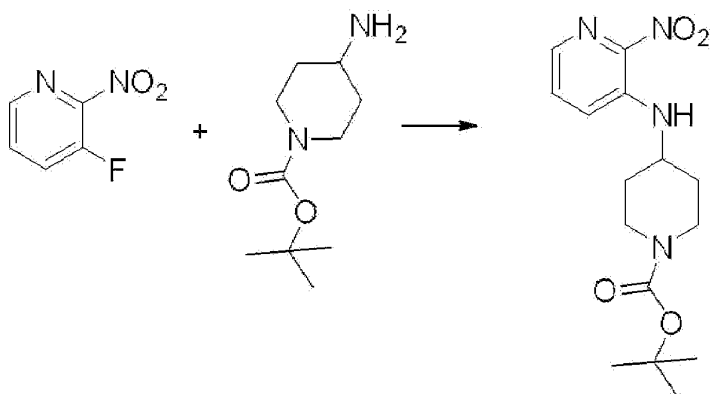
【0795】

実施例103：化合物103の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0796】

【ステップ1】tert-ブチル4-（（2-ニトロピリジン-3-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化256】



10

20

【0797】

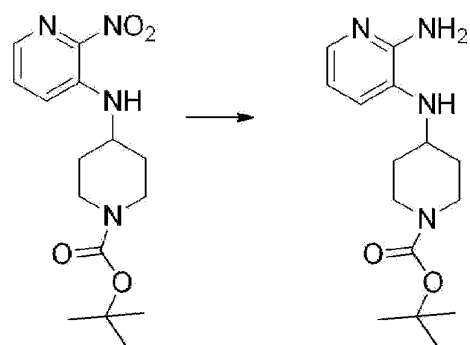
3-フルオロ-2-ニトロピリジン（5.000 g、35.189 mmol）、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（7.400 g、36.948 mmol）、炭酸カリウム（9.727 g、70.378 mmol）、およびヨウ化カリウム（0.584 g、3.519 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド（300 mL）に溶かした溶液を80℃で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を紙フィルターで濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（11.450 g、100.9%、橙色液体）。

30

【0798】

【ステップ2】tert-ブチル4-（（2-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化257】



40

【0799】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-（（2-ニトロピリジン-3-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（11.450 g、35.518 mmol）およびPd/C（10%、0.840 g、3.552 mmol）を室温でメタノール（25

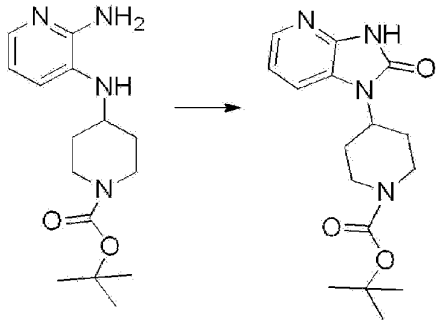
50

0 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (9.820 g、94.6%、黒色固体)。

【0800】

【ステップ3】 tert-ブチル 4- (2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化258】



10

【0801】

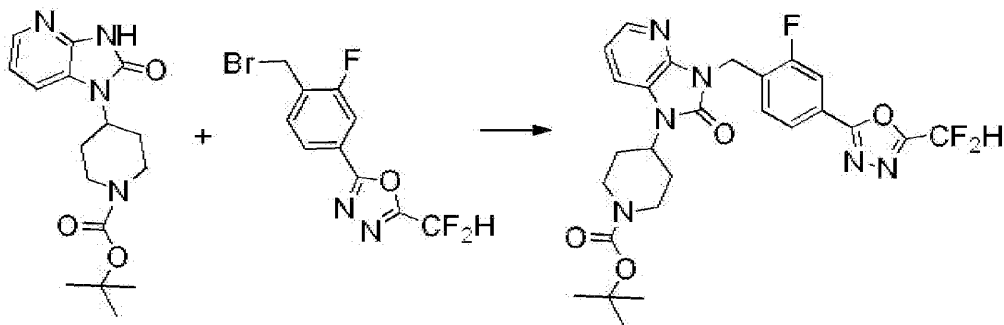
ステップ2で製造された tert-ブチル 4- ((2-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (9.820 g、33.586 mmol) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、8.169 g、50.380 mmol) を室温で N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後には濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、120 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (5.770 g、54.0%) を褐色固体として得た。

20

【0802】

【ステップ4】 tert-ブチル 4- (3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化259】



40

【0803】

ステップ3で製造された tert-ブチル 4- (2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.900 g、5.968 mmol) を 0℃ で N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.358 g、8.952 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2- (4- (ブロモメチル) -

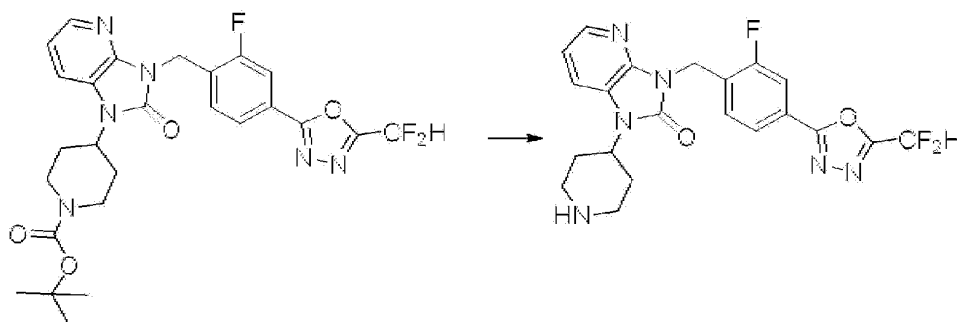
50

3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.382g、7.758mmol)を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.940g、28.9%)を褐色固体として得た。

【0804】

【ステップ5】3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの合成

【化260】



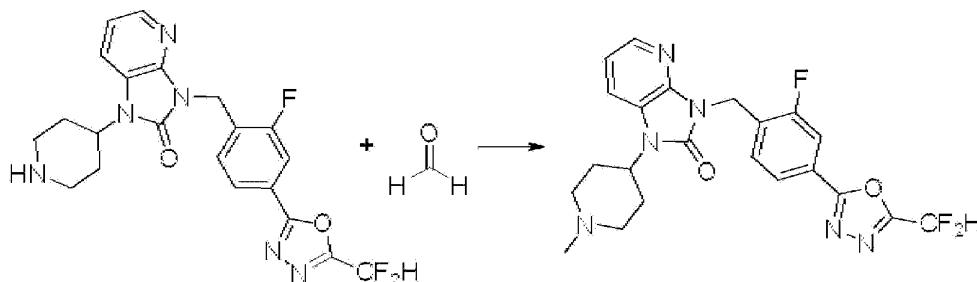
【0805】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.940g、1.727mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.322mL、17.266mmol)を室温でジクロロメタン(15mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→80%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.587g、76.4%)を黄色固体として得た。

【0806】

【ステップ6】化合物103の合成

【化261】



【0807】

ステップ5で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1

、3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(0.100g、0.225mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)、およびホルムアルデヒド(0.020g、0.675mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.048g、46.7%)を白色固体として得た。

【0808】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 3.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 5H), 2.14 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.83 (m, 2H); LR MS (ES) m/z 459.4 (M⁺ + 1)。

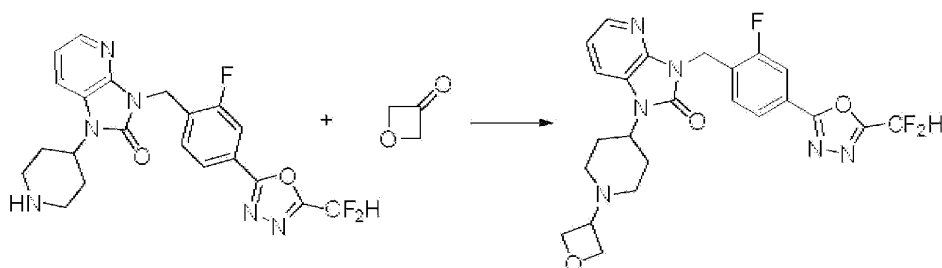
【0809】

実施例104:化合物104の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0810】

【ステップ1】化合物104の合成

【化262】



【0811】

化合物103のステップ5で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(0.100g、0.225mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g、0.450mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.049g、0.675mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.066g、58.7%)を白色固体として得た。

【0812】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, J =

5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.77 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 51.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (dt, $J = 26.4, 6.4$ Hz, 4H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 501.4 ($M^+ + 1$).

10

【0813】

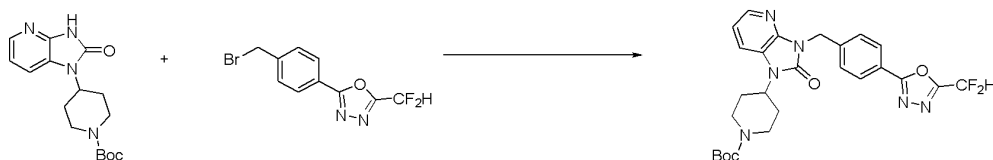
実施例105：化合物105の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン

【0814】

【ステップ1】tert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化263】

20



【0815】

化合物103のステップ3で製造されたtert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.900 g、5.968 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.358 g、8.952 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (2.243 g、7.758 mmol) を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 gカートリッジ；エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.125 g、35.8%) を褐色固体として得た。

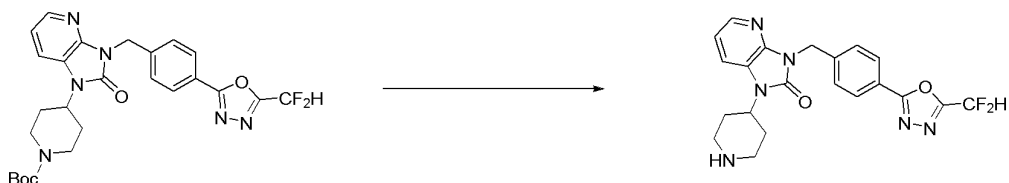
30

【0816】

40

【ステップ2】3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オンの合成

【化264】



50

【0817】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.125g、2.136mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.636mL、21.362mmol)を室温でジクロロメタン(15mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→80%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.830g、91.1%)を黄色固体として得た。

【0818】

【ステップ3】化合物105の合成

【化265】



【0819】

ステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(0.100g、0.235mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.099g、0.469mmol)、およびホルムアルデヒド(0.021g、0.704mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.024g、23.1%)を白色固体として得た。

【0820】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 - 8.01 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 441.5 (M⁺ + 1)。

【0821】

実施例106:化合物106の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0822】

【ステップ1】化合物106の合成

10

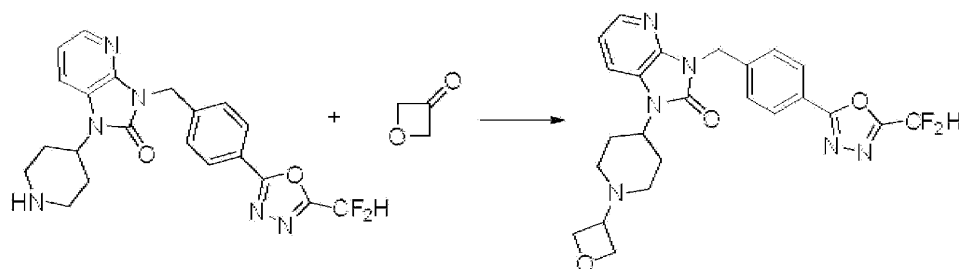
20

30

40

50

【化 2 6 6】



10

【0 8 2 3】

化合物 105 のステップ 2 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (0.100 g、0.235 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.099 g、0.469 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.051 g、0.704 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.080 g、70.6%) を白色固体として得た。

20

【0 8 2 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 8.00 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (dt, J = 26.4, 6.4 Hz, 4H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 483.3 (M⁺ + 1)。

30

【0 8 2 5】

実施例 107: 化合物 107 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

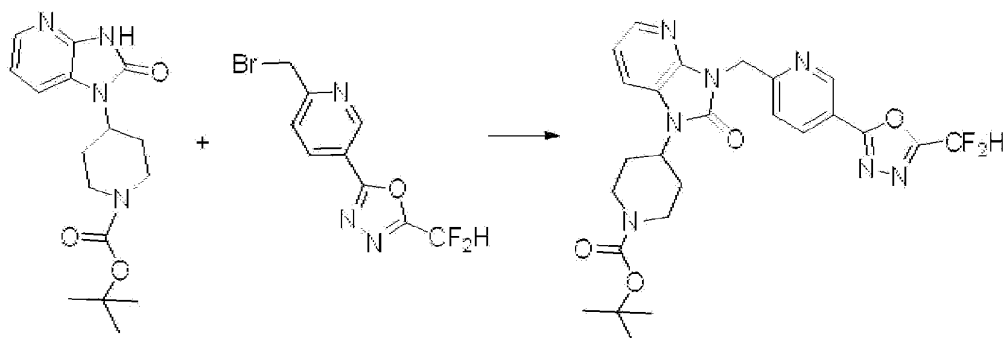
【0 8 2 6】

[ステップ 1] tert-ブチル 4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート)の合成

40

50

【化 2 6 7】



10

【0 8 2 7】

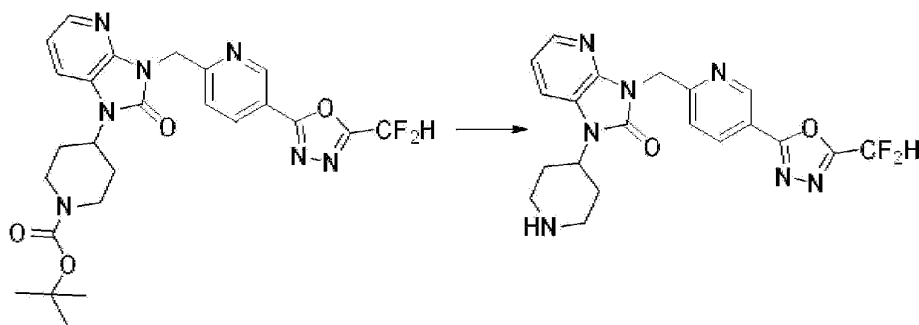
2- (6- (ブロモメチル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1.900 g、6.550 mmol) を 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%, 0.393 g、9.825 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に tert-ブチル 4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.711 g、8.515 mmol) を添加し、室温で 4 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→80%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.814 g、52.5%) を褐色固体として得た。

20

【0 8 2 8】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4- (3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 6 8】



30

【0 8 2 9】

ステップ 1 で製造された 3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -1- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン (1.814 g、4.244 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.325 mL、4.244 mmol) を室温でジクロロメタン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 5 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%) で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0

40

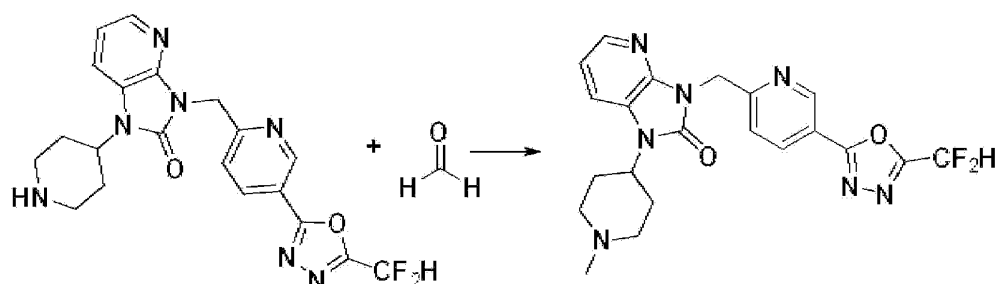
50

%→80%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.029g、46.0%)を褐色固体として得た。

【0830】

【ステップ3】化合物107の合成

【化269】



10

【0831】

ステップ2で製造された3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(0.100g、0.234mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.099g、0.468mmol)、およびホルムアルデヒド(0.021g、0.702mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.031g、30.3%)を白色固体として得た。

20

【0832】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 442.5 (M⁺ + 1)。

30

【0833】

実施例108:化合物108の合成、3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

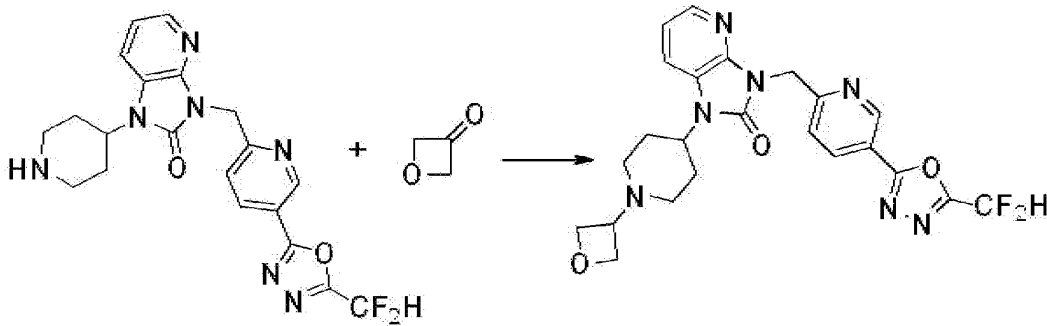
40

【0834】

【ステップ1】化合物108の合成

50

【化 2 7 0】



10

【0 8 3 5】

化合物 107 のステップ 2 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、塩化アセチル (0.032 mL、0.450 mmol)、およびトリエチルアミン (0.063 mL、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (1.5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.030 g、27.4%) を褐色液体として得た。

20

【0 8 3 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.62 (dt, J = 23.8, 6.3 Hz, 4H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.88 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 484.4 (M⁺ + 1)。

30

【0 8 3 7】

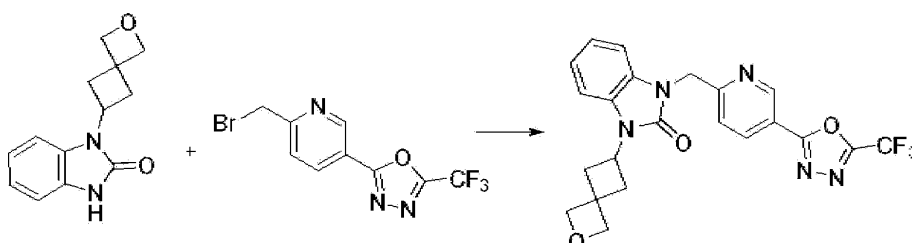
実施例 109: 化合物 109 の合成、1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3-((5-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

【0 8 3 8】

【ステップ 1】化合物 109 の合成

【化 2 7 1】



50

【0839】

化合物27のステップ2で製造された1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.050 g、0.217 mmol)および水素化ナトリウム(60.00%、0.010 g、0.239 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶かした溶液に、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.074 g、0.239 mmol)を添加し、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=60%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.011 g、11.1%)を黄色オイルとして得た。

10

【0840】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 4H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 458.3 (M⁺ + H)。

20

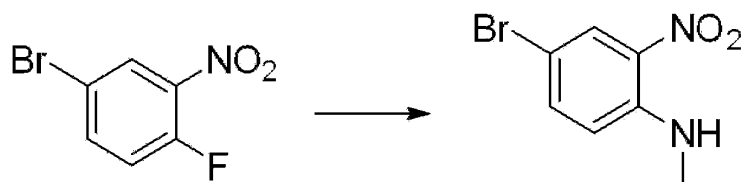
【0841】

実施例110:化合物110の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0842】

[ステップ1] 4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

【化272】



30

【0843】

1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.000 g、22.727 mmol)、メタンアミン(2.00 M solution、13.636 mL、27.273 mmol)、炭酸カリウム(6.282 g、45.455 mmol)、およびヨウ化カリウム(0.377 g、2.273 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(230 mL)に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、120 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(4.750 g、90.5%)を橙色固体として得た。

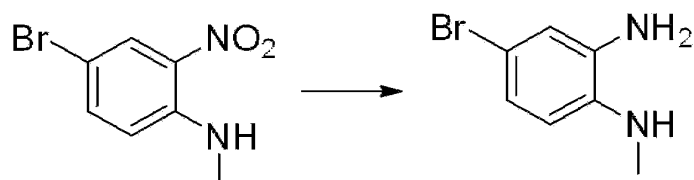
40

【0844】

[ステップ2] 4-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

50

【化 2 7 3】



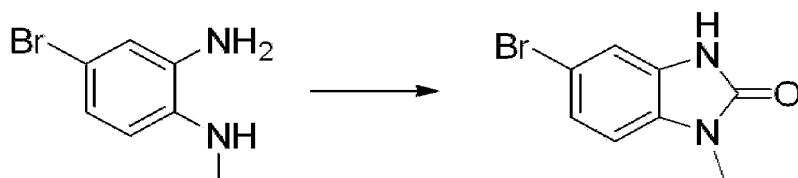
【0 8 4 5】

ステップ1で製造された4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン(4.750 g、20.558 mmol)およびRaney Ni(0.48 g、10 wt%)を室温でメタノール(200 mL)に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(3.980 g、96.3%、黒色液体)。

【0 8 4 6】

【ステップ3】5-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 2 7 4】



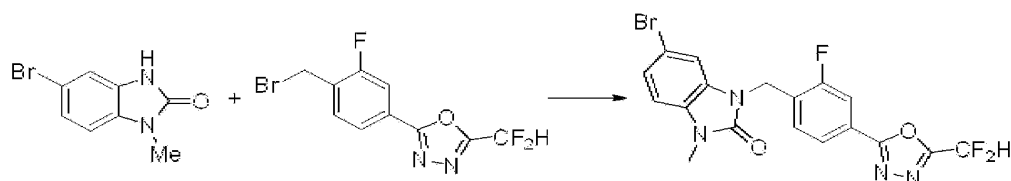
【0 8 4 7】

ステップ2で製造された4-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン(3.980 g、19.794 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、4.814 g、29.691 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→80%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.530 g、11.8%)を紫色固体として得た。

【0 8 4 8】

【ステップ4】5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 2 7 5】



【0 8 4 9】

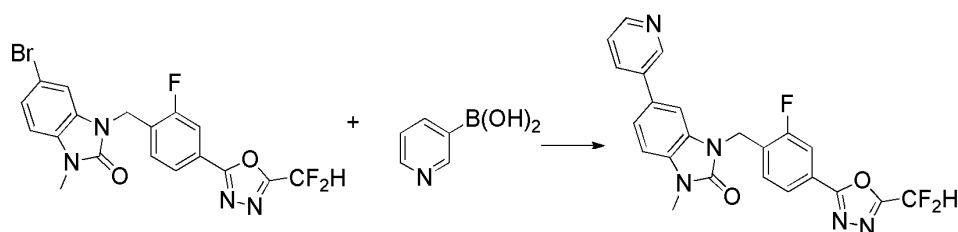
ステップ3で製造された5-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.530 g、2.334 mmol)を0℃でN,N-ジ

メチルホルムアミド（20 mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00%、0.140 g、3.501 mmol）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-（4-（ブロモメチル）-3-フルオロフェニル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール（0.932 g、3.034 mmol）を添加し、室温で5時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.485 g、45.8%）を褐色固体として得た。

【0850】

【ステップ5】化合物110の合成

【化276】



【0851】

ステップ4で製造された5-ブロモ-3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.200 g、0.441 mmol）、ピリジン-3-イルボロン酸（0.108 g、0.883 mmol）、炭酸ナトリウム（0.234 g、2.206 mmol）、および[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体（0.018 g、0.022 mmol）を室温で1,2-ジメトキシエタン（2.3 mL）／水（0.7 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げ、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→3%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.067 g、33.8%）を褐色固体として得た。

【0852】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.75（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 8.53（dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H）, 7.84 - 7.76（m, 3H）, 7.49（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.33 - 7.30（m, 2H）, 7.13（d, J = 1.4 Hz, 1H）, 7.09（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.89（t, J = 51.7 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 3.49（s, 3H）；LRMS（ES） m/z 451.9（M⁺ + 1）。

【0853】

実施例111：化合物111の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-1-メチル-5-（ピリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0854】

【ステップ1】化合物111の合成

10

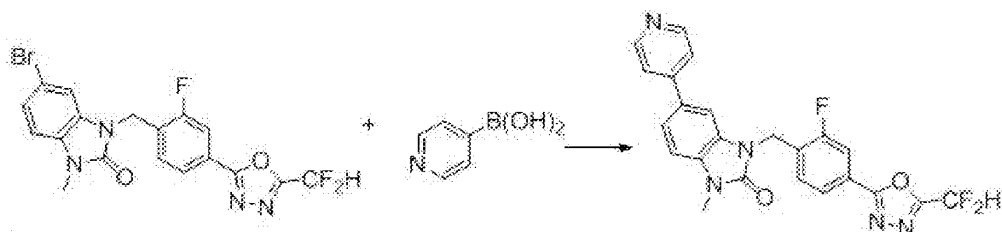
20

30

40

50

【化 2 7 7】



【0 8 5 5】

化合物 110 のステップ 4 で製造された 5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.441 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.108 g、0.883 mmol)、炭酸ナトリウム (0.234 g、2.206 mmol)、および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (0.018 g、0.022 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100°C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 3%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.019 g、9.3%) を褐色固体として得た。

【0 8 5 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 452.0 (M⁺ + 1)。

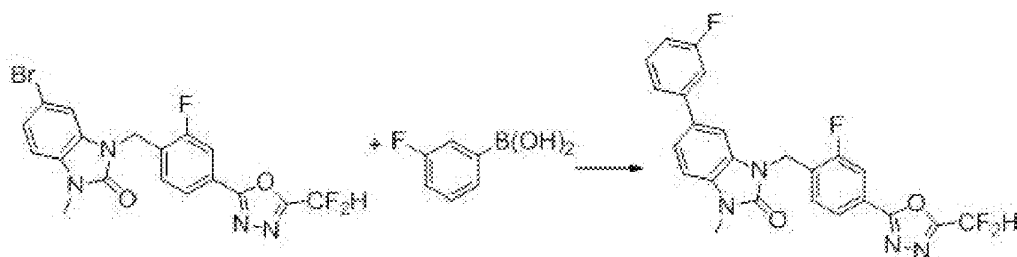
【0 8 5 7】

実施例 112: 化合物 112 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 8 5 8】

[ステップ 1] 化合物 112 の合成

【化 2 7 8】



【0 8 5 9】

化合物 110 のステップ 4 で製造された 5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.441 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.074 g、0.530 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム

ム (II) ジクロリド ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、0.014 g、0.022 mmol)、および炭酸セシウム (0.288 g、0.883 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.25 mL) / 水 (0.75 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100°C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 20% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.035 g、16.7%) を白色固体として得た。

【0860】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 469.2 ($\text{M}^+ + 1$).

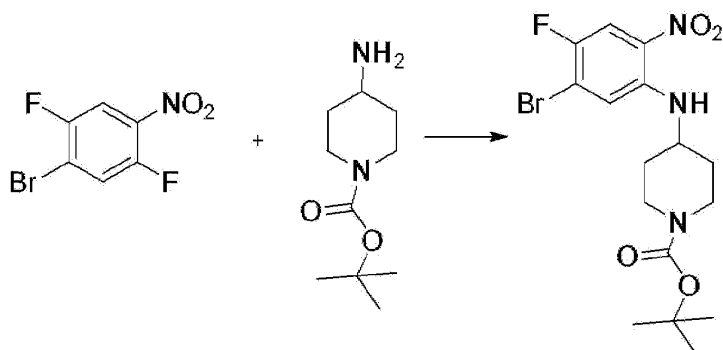
【0861】

実施例 113: 化合物 113 の合成、5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0862】

【ステップ1】tert-ブチル 4-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化279】



【0863】

1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (5.000 g、21.009 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (5.049 g、25.211 mmol)、および炭酸カリウム (5.807 g、42.019 mmol) を 80°C で N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、80 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 0% → 30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (6.000 g、68.3%) を赤色固体として得た。

【0864】

【ステップ2】tert-ブチル 4-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

10

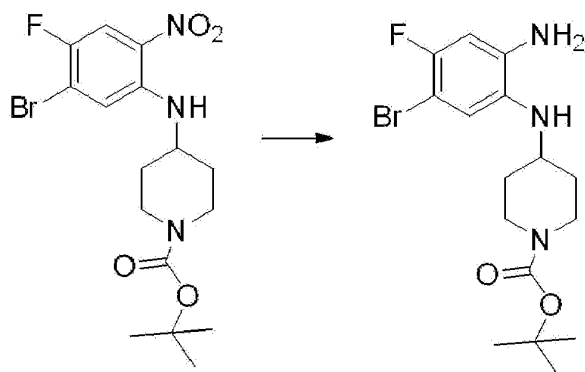
20

30

40

50

【化 280】



10

【0865】

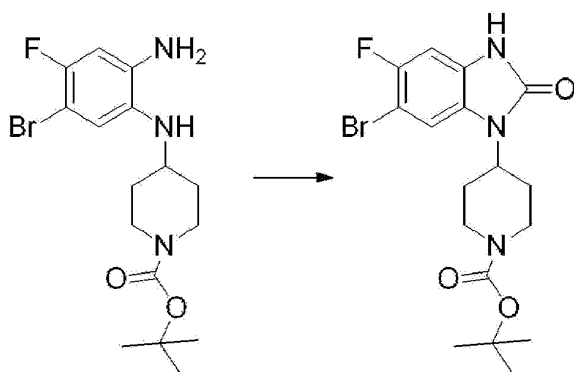
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.000g、14.345mmol)を室温でメタノール(50mL)に溶かし、Raney Ni(30mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(5.560g、99.8%、黒色オイル)。

20

【0866】

【ステップ3】tert-ブチル4-((6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 281】



30

【0867】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.560g、14.320mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、3.483g、21.479mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.800g、64.1%)を白色固体として得た。

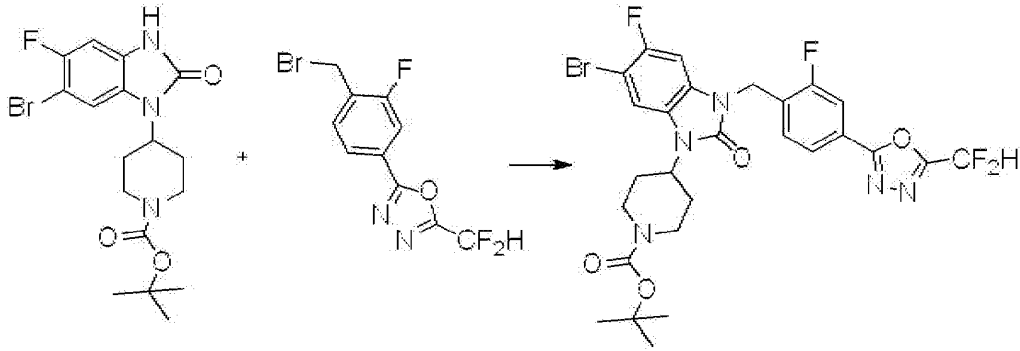
40

【0868】

【ステップ4】tert-ブチル4-((6-ブロモ-3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 8 2】



10

【0 8 6 9】

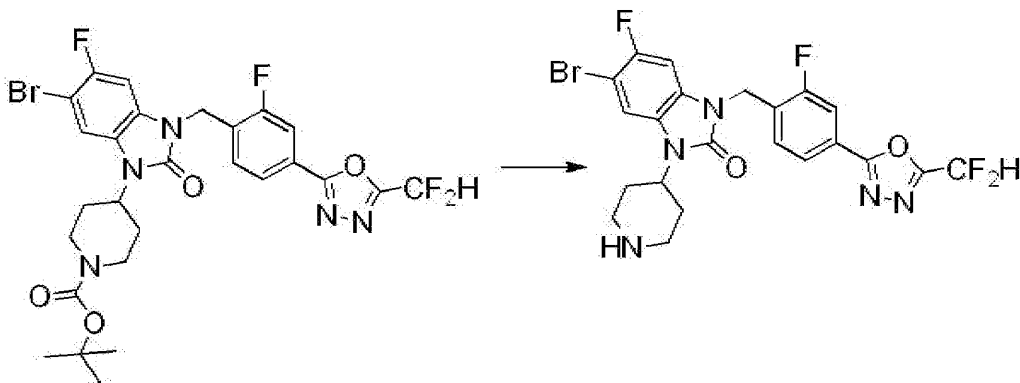
ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.000g、4.828mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.290g、7.241mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(1.482g、4.828mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.800g、58.2%)を褐色オイルとして得た。

20

【0 8 7 0】

【ステップ5】5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 2 8 3】



30

40

【0 8 7 1】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(6-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.700g、2.654mmol)およびトリフルオロ酢酸(2.033mL、26.545mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題

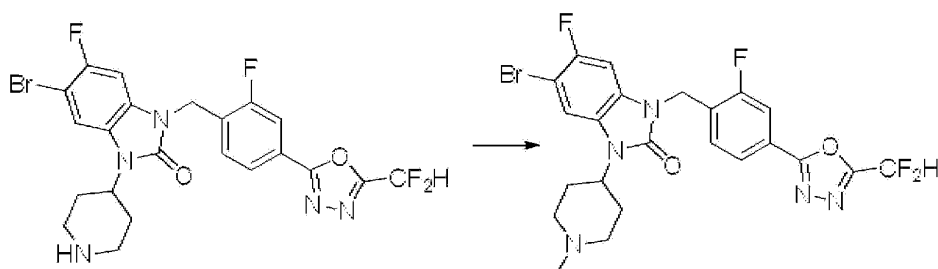
50

化合物を追加の精製過程なく使用した（１．０００ｇ、６９．７％、褐色オイル）。

【０８７２】

【ステップ６】化合物１１３の合成

【化２８４】



10

【０８７３】

ステップ５で製造された５－ブロモ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－６－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（１．０００ｇ、１．８５１mmol）、ホルムアルデヒド（０．１１１ｇ、３．７０２mmol）、酢酸（０．２１２mL、３．７０２mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．７８４ｇ、３．７０２mmol）を室温でジクロロメタン（３０mL）に溶かした溶液を同じ温度で１２時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセテート（１０mL）およびヘキサン（３０mL）を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物（０．８３０ｇ、８０．９％）を白色固体として得た。

20

【０８７４】

^1H NMR（４００ MHz，DMSO- d_6 ） δ ７．９９（d， J ＝５．８ Hz，１H），７．９１－７．８４（m，２H），７．６９（s，０．２５H），７．５６（s，０．５H），７．４５－７．４０（m，２．２５H），５．２２（s，２H），４．５９－４．５８（m，１H），３．５２－３．４９（m，２H），３．１８－３．１２（m，２H），２．８０－２．７３（m，５H），１．９５－１．９１（m，２H）。

30

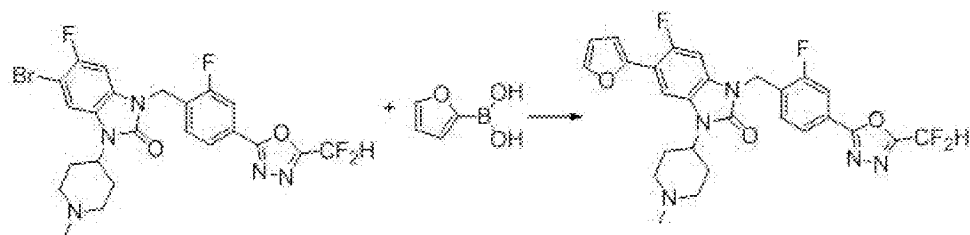
【０８７５】

実施例１１４：化合物１１４の合成、１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－６－フルオロ－５－（フラン－２－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【０８７６】

【ステップ１】化合物１１４の合成

【化２８５】



40

【０８７７】

50

5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.271mmol)、フラン-2-イルボロン酸(0.061g、0.541mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(0.018g、0.027mmol)、および炭酸セシウム(0.132g、0.406mmol)を1,4-ジオキサン(6mL)/水(2mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.120g、81.9%)を褐色固体として得た。

【0878】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.78 – 6.73 (m, 2H), 6.41 – 6.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 3.09 – 3.06 (m, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 542.3 (M⁺ + 1)。

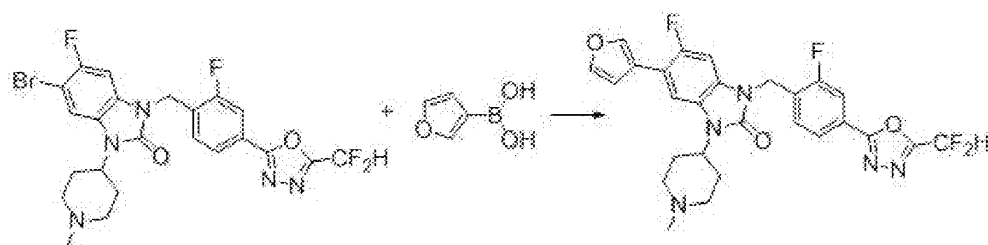
【0879】

実施例115: 化合物115の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-5-(フラン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0880】

【ステップ1】化合物115の合成

【化286】



【0881】

5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.271mmol)、フラン-3-イルボロン酸(0.061g、0.541mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(0.018g、0.027mmol)、および炭酸セシウム(0.132g、0.406mmol)を1,4-ジオキサン(6mL)/水(2mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した

。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→10％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.130 g、88.7％）を褐色固体として得た。

【0882】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.89 – 7.85（m, 2 H），7.82 – 7.81（m, 1 H），7.50 – 7.45（m, 2 H），7.34（d, $J = 6.0$ Hz, 1 H），7.05（s, 0.25 H），6.92（s, 0.5 H），6.79（s, 0.25 H），6.79 – 6.77（m, 2 H），5.31（s, 2 H），4.47 – 4.39（m, 1 H），3.07 – 3.04（m, 2 H），2.55 – 2.45（m, 2 H），2.37（s, 3 H），2.23 – 2.18（m, 2 H），1.89 – 1.86（m, 2 H）；LRMS（ES） m/z 542.3（ $\text{M}^+ + 1$ ）。

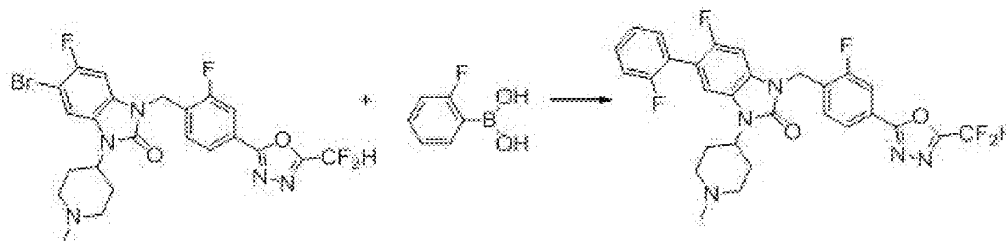
【0883】

実施例 116：化合物 116 の合成、1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-6-フルオロ-5-（2-フルオロフェニル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0884】

【ステップ 1】化合物 116 の合成

【化 287】



【0885】

5-ブromo-1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-6-フルオロ-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150 g、0.271 mmol）、（2-フルオロフェニル）ボロン酸（0.076 g、0.541 mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（0.018 g、0.027 mmol）、および炭酸セシウム（0.132 g、0.406 mmol）を1,4-ジオキサン（6 mL）／水（2 mL）に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→10％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.110 g、71.4％）を褐色オイルとして得た。

【0886】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.89（d, $J = 9.1$ Hz, 1 H），7.53（t, $J = 7.7$ Hz, 1 H），7.40 – 7.33（m, 2 H），7.28 – 7.27（m, 1 H），7.23 – 7.13（m, 1 H），7.05（s, 0.25 H），6.92（s, 0.5 H），6.83（d, $J = 9.2$ Hz, 1 H），6.79（s, 0.25 H），5.20（s, 2 H），4.48 – 4.4

2 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 570.3 (M⁺ + 1)。

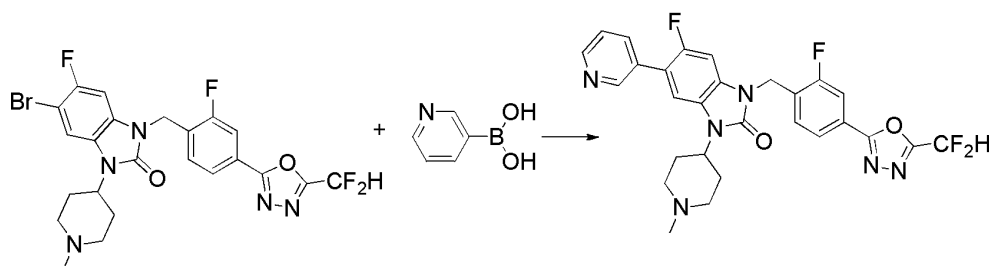
【0887】

実施例117：化合物117の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0888】

【ステップ1】化合物117の合成

【化288】



【0889】

5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.271 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.067 g、0.541 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (0.018 g、0.027 mmol)、および炭酸セシウム (0.132 g、0.406 mmol) を1,4-ジオキサン (6 mL) / 水 (2 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.090 g、60.2%) を褐色オイルとして得た。

【0890】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.93 (s, 0.5H), 6.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 2H), 2.54 – 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 553.4 (M⁺ + 1)。

【0891】

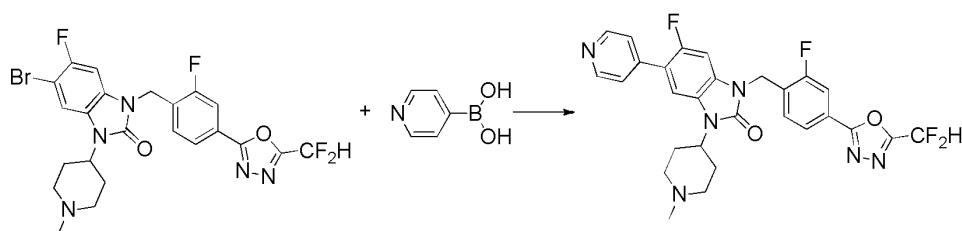
実施例118：化合物118の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0892】

【ステップ1】化合物118の合成

【化289】



10

【0893】

5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.271 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.067 g、0.541 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (0.018 g、0.027 mmol)、および炭酸セシウム (0.132 g、0.406 mmol) を1,4-ジオキサン (6 mL) / 水 (2 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、66.9%) を褐色オイルとして得た。

20

【0894】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 553.3 (M⁺ + 1)。

30

【0895】

実施例119: 化合物119の合成、5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

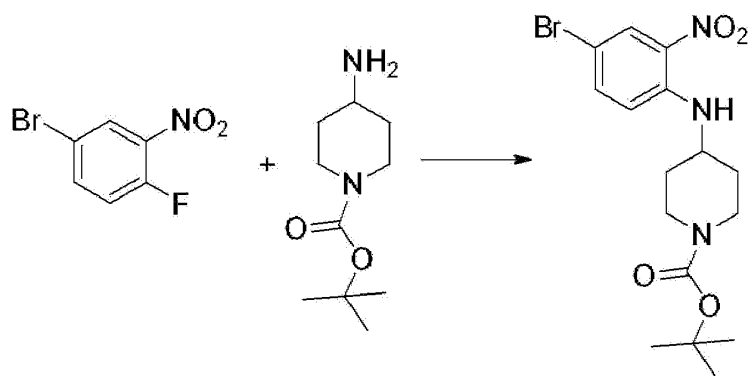
40

【0896】

【ステップ1】tert-ブチル4-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 9 0】



10

【0 8 9 7】

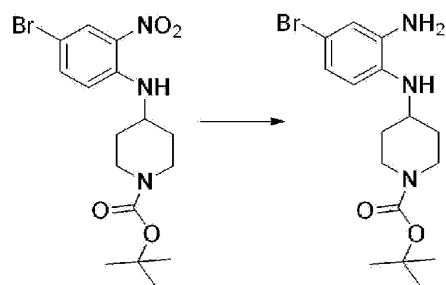
4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.000 g、22.727 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (5.007 g、25.000 mmol)、炭酸カリウム (6.282 g、45.455 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.377 g、2.273 mmol) を室温で N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) に溶かした溶液を 80℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物をガラスフィルターで濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (9.000 g、98.9%、橙色固体)。

20

【0 8 9 8】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 9 1】



30

【0 8 9 9】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (11.000 g、27.481 mmol) およびラネ-ニッケル (1.1 g、10 wt%) を室温でメタノール (250 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (9.580 g、94.1%、赤色固体)。

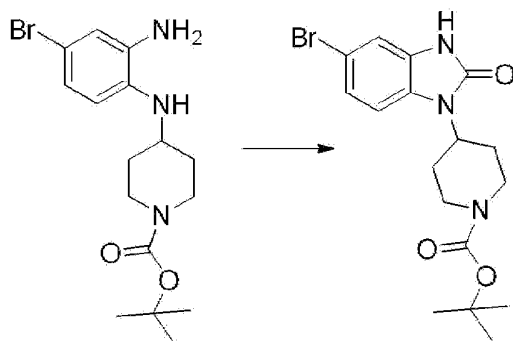
40

【0 9 0 0】

【ステップ 3】 tert-ブチル 4-(5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 2 9 2】



10

【0 9 0 1】

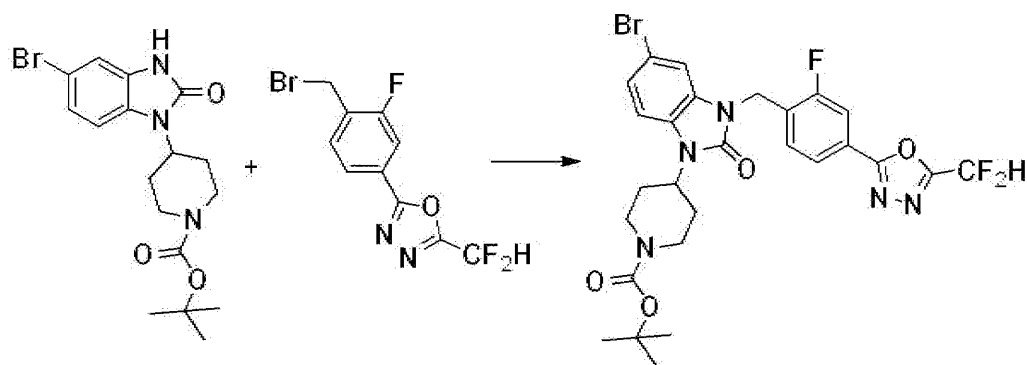
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(9.580g、25.872mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、5.873g、36.220mmol)を室温でジクロロメタン(200mL)に溶かした溶液を65℃で3時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、120gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→80%)で精製および濃縮して、表題化合物(7.090g、69.2%)をピンク色固体として得た。

20

【0 9 0 2】

【ステップ4】tert-ブチル4-(5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 9 3】



30

【0 9 0 3】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.300g、5.804mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.348g、8.706mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-(2-フルオロメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.317g、7.545mmol)を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.415g、94.5%)を褐色固体として得た。

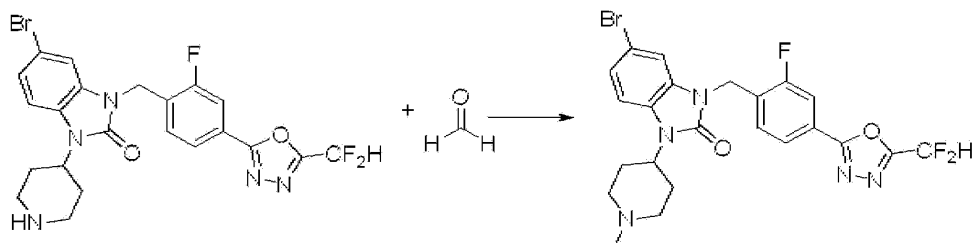
40

50

【0904】

[ステップ5] 化合物119の合成

【化294】



10

【0905】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例113のステップ5と実質的に同様に脱保護反応を行って、5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンを得た。

【0906】

次いで、5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(2.072g、3.966mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.681g、7.932mmol)、およびホルムアルデヒド(0.357g、11.898mmol)を室温でジクロロメタン(40mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.362g、17.0%)を白色固体として得た。

20

30

【0907】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 538.1 (M⁺ + 1)。

40

【0908】

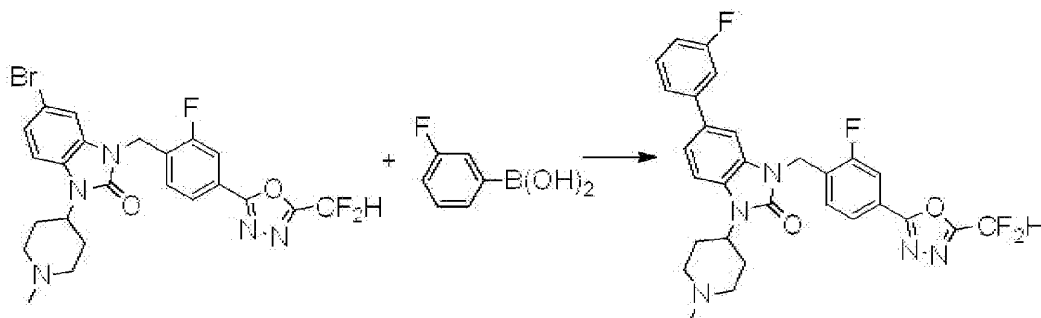
実施例120: 化合物120の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0909】

[ステップ1] 化合物120の合成

50

【化 2 9 5】



10

【0 9 1 0】

化合物 119 のステップ 5 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.280 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.047 g、0.336 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g、0.559 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.074 g、48.2%) を褐色固体として得た。

20

【0 9 1 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (dt, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 551.9 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 1 2】

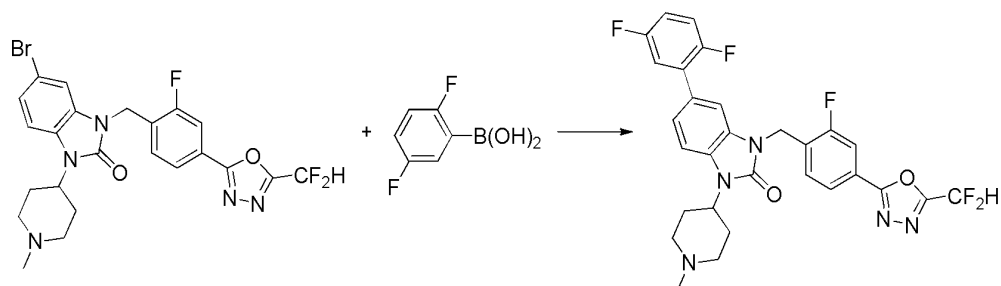
実施例 121: 化合物 121 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

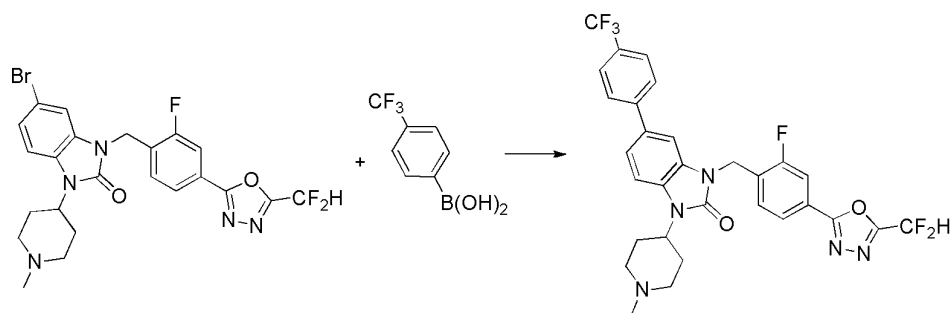
【0 9 1 3】

[ステップ 1] 化合物 121 の合成

50

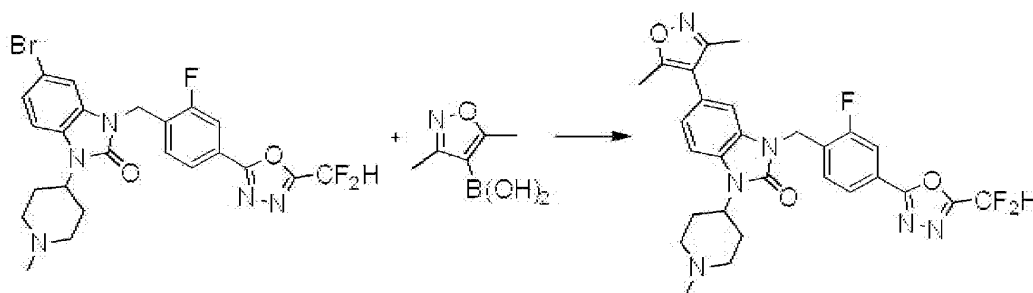


[ステップ1] 化合物122の合成



〔ステップ1〕 化合物123の合成

【化 2 9 8】



10

【0 9 2 2】

化合物 1 1 9 のステップ 5 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.224 mmol)、(2,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (0.042 g、0.268 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.146 g、0.447 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.032 g、24.9%) を褐色固体として得た。

20

【0 9 2 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 5H), 1.87 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 554.2 (M⁺ + 2)。

30

【0 9 2 4】

実施例 1 2 4: 化合物 1 2 4 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

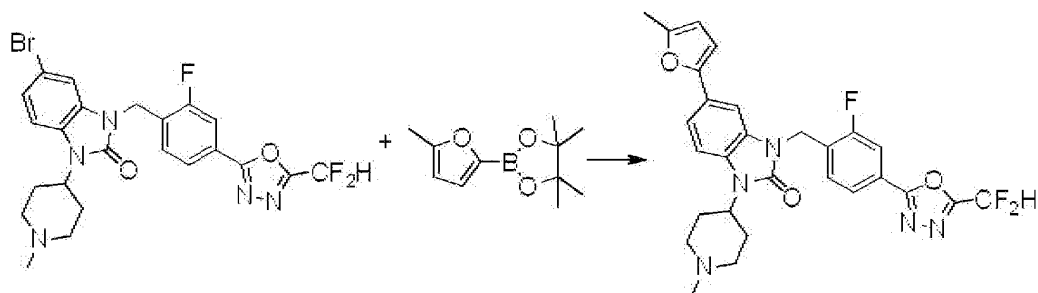
40

【0 9 2 5】

[ステップ 1] 化合物 1 2 4 の合成

50

【化 2 9 9】



10

【0 9 2 6】

化合物 1 1 9 のステップ 5 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.224 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (0.056 g、0.268 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.146 g、0.447 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.030 g、25.2 %) を褐色固体として得た。

20

【0 9 2 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.80 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 – 7.28 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.01 – 6.00 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.47 – 4.39 (m, 1 H), 3.04 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 2.54 – 2.43 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.20 – 2.15 (m, 2 H), 1.86 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 2 H); LRMS (ES) m/z 538.0 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 2 8】

実施例 1 2 5 : 化合物 1 2 5 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

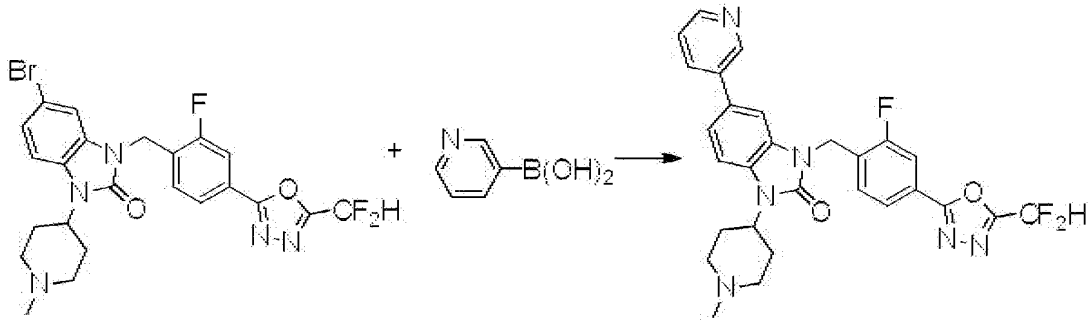
40

【0 9 2 9】

[ステップ 1] 化合物 1 2 5 の合成

50

【化 3 0 0】



10

【0 9 3 0】

化合物 119 のステップ 5 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.280 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.041 g、0.336 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g、0.559 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.077 g、51.6%) を褐色固体として得た。

20

【0 9 3 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 – 8.74 (m, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.3 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 3 2】

実施例 126: 化合物 126 の合成、5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

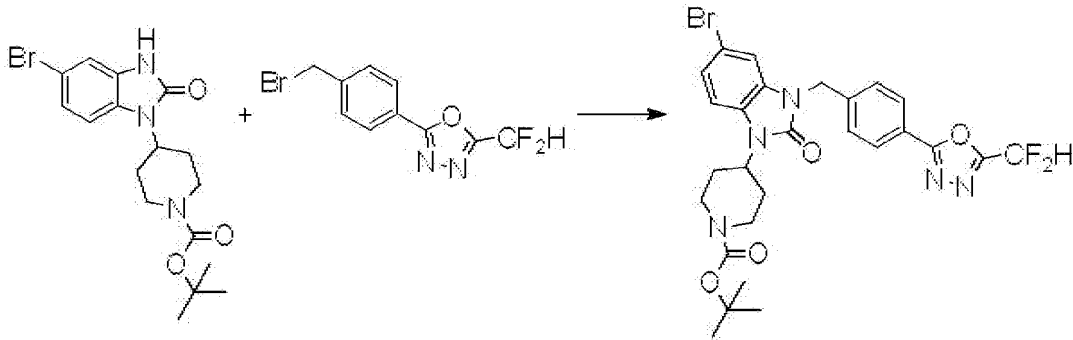
40

【0 9 3 3】

[ステップ 1] tert-ブチル 4-(5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

50

【化 3 0 1】



10

【 0 9 3 4】

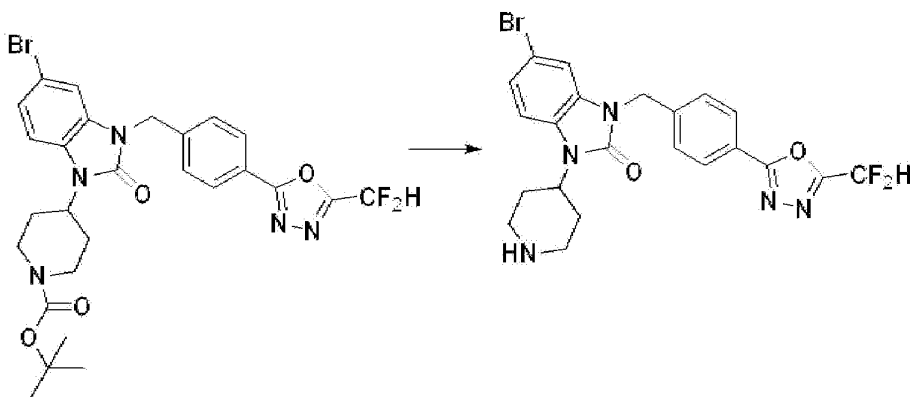
化合物 119 のステップ 3 で製造された *tert*-ブチル 4- (5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.300 g、5.804 mmol) を 0℃ で *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.348 g、8.706 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2- (4- (ブロモメチル) フェニル) -5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール (2.181 g、7.545 mmol) を添加し、室温で 4 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (3.390 g、96.6%) を褐色固体として得た。

20

【 0 9 3 5】

【ステップ 2】 5-ブロモ-3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -1- (ピペリジン-4-イル) -1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの合成

【化 3 0 2】



30

【 0 9 3 6】

ステップ 1 で製造された *tert*-ブチル 4- (5-ブロモ-3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3.390 g、5.608 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (4.295 mL、56.084 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 4 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g

40

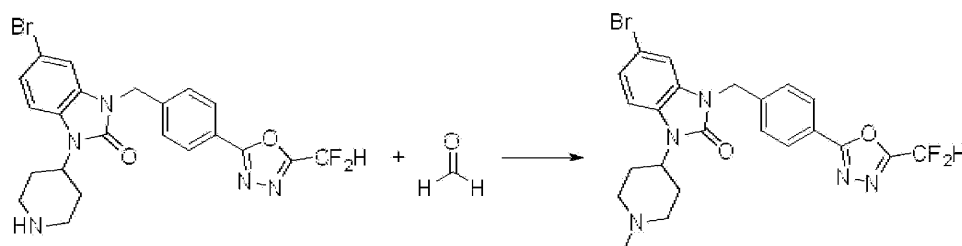
50

カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝８０％→１００％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、２４ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→８０％）で精製および濃縮して、表題化合物（２．１５４ｇ、７６．２％）を褐色固体として得た。

【０９３７】

【ステップ３】化合物１２６の合成

【化３０３】



10

【０９３８】

ステップ２で製造された５－ブromo－３－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（１．３２０ｇ、２．６１６mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１．１０９ｇ、５．２３３mmol）、およびホルムアルデヒド（０．２３６ｇ、７．８４９mmol）を室温でジクロロメタン（２５mL）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、１２ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．７６０ｇ、５６．０％）を白色固体として得た。

20

【０９３９】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ ８．０９（d，J＝８．４ Hz，２H），７．４５（d，J＝８．４ Hz，２H），７．０２－７．１５（m，２H），６．９６（d，J＝１．４ Hz，１H），６．９０（t，J＝５１．８ Hz，１H），５．１１（s，２H），４．４６－４．３８（m，１H），３．０２（d，J＝１１．８ Hz，２H），２．４９－２．３９（m，２H），２．３５（s，３H），２．１９－２．１３（m，２H），１．８４（dd，J＝１１．９，２．４ Hz，２H）；LRMS（ES）m/z ５１８．２（M⁺＋１）。

30

【０９４０】

実施例１２７：化合物１２７の合成、３－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（ピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

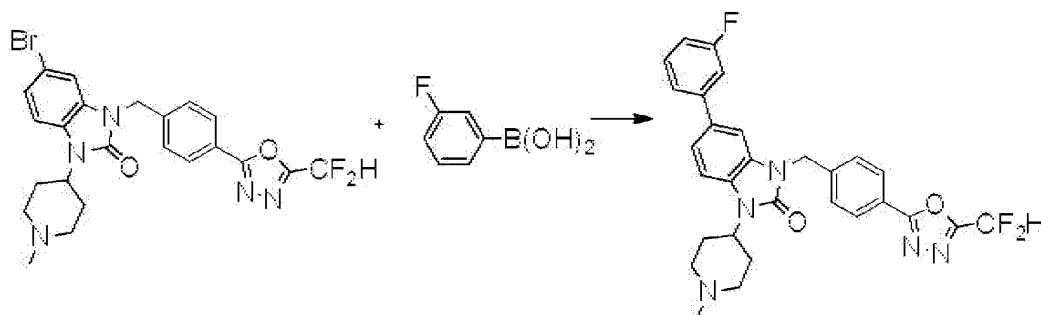
40

【０９４１】

【ステップ１】化合物１２７の合成

50

【化 3 0 4】



10

【0 9 4 2】

化合物 1 2 6 のステップ 3 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.231 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.034 g、0.278 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.151 g、0.463 mmol) を室温で 1, 4-ジオキサン (1.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.060 g、50.4%) を褐色固体として得た。

20

【0 9 4 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.12 (m, 5H), 7.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.88 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.3 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 4 4】

実施例 1 2 8: 化合物 1 2 8 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

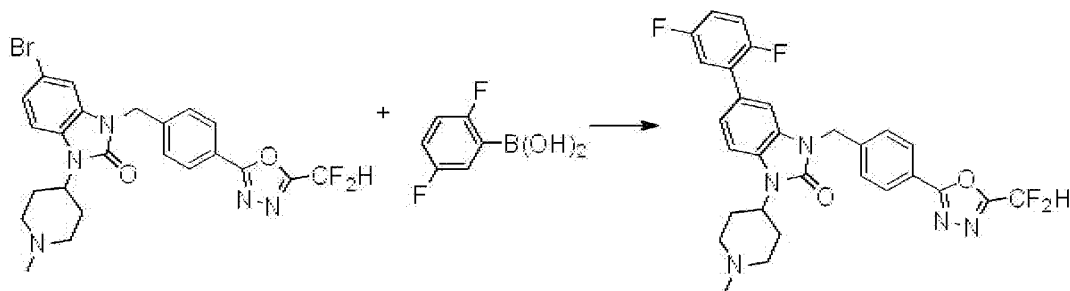
40

【0 9 4 5】

[ステップ 1] 化合物 1 2 8 の合成

50

【化 3 0 5】



10

【0 9 4 6】

化合物 1 2 6 のステップ 3 で製造された 5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.231 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.039 g、0.278 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.151 g、0.463 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.081 g、65.4%) を褐色固体として得た。

20

【0 9 4 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 552.1 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 4 8】

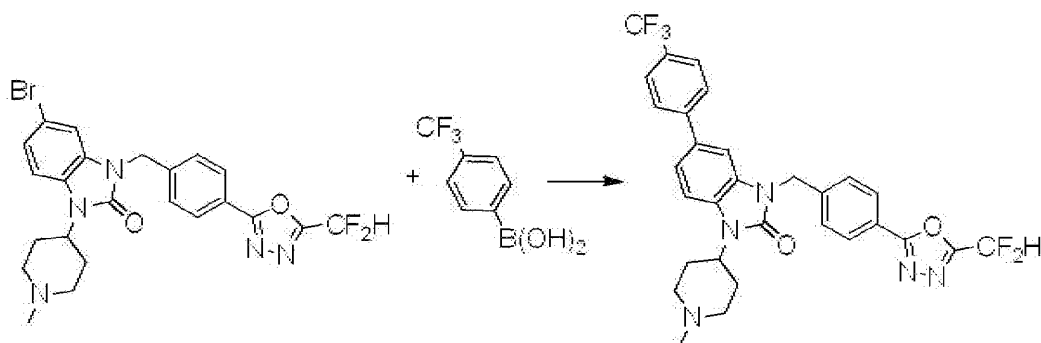
実施例 1 2 9: 化合物 1 2 9 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 9 4 9】

[ステップ 1] 化合物 1 2 9 の合成

40

【化 3 0 6】



10

【0 9 5 0】

化合物 1 2 6 のステップ 3 で製造された 5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.120 g、0.231 mmol)、(2,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(0.044 g、0.278 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム(0.151 g、0.463 mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.7 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 g カートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.096 g、75.4%)を褐色固体として得た。

20

【0 9 5 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 584.0 (M⁺ + 1)。

30

【0 9 5 2】

実施例 1 3 0: 化合物 1 3 0 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

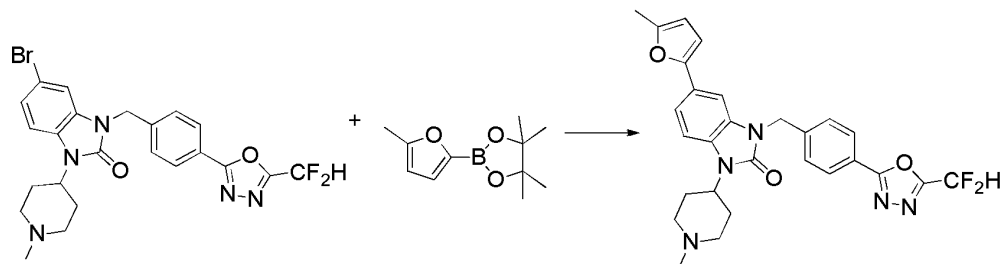
40

【0 9 5 3】

[ステップ 1] 化合物 1 3 0 の合成

50

【化 3 0 7】



【0 9 5 4】

化合物 1 2 6 のステップ 3 で製造された 5-ブromo-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.231 mmol)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (0.053 g、0.278 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.151 g、0.463 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.081 g、60.0%) を褐色固体として得た。

【0 9 5 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.13 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 519.9 (M⁺ + 1)。

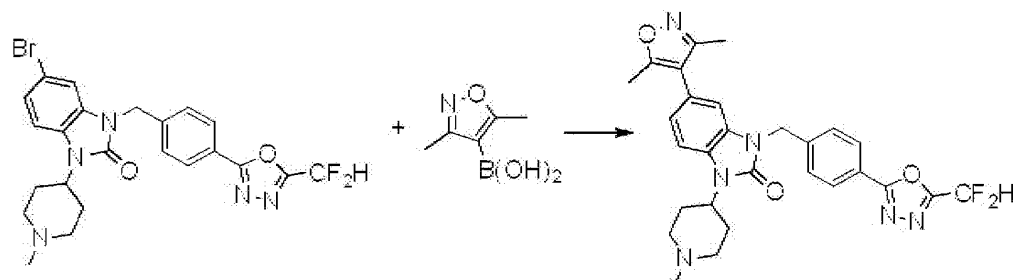
【0 9 5 6】

実施例 1 3 1: 化合物 1 3 1 の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 9 5 7】

[ステップ 1] 化合物 1 3 1 の合成

【化 3 0 8】



【0958】

化合物126のステップ3で製造された5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.120g、0.231mmol)、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ボロン酸(0.039g、0.278mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008g、0.012mmol)、および炭酸セシウム(0.151g、0.463mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.7mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.067g、54.5%)を褐色固体として得た。

【0959】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.76 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 536.3 (M⁺ + 1)。

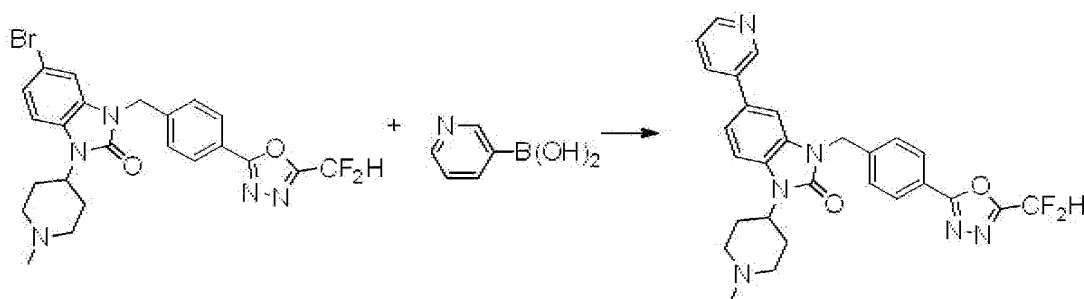
【0960】

実施例132：化合物132の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0961】

[ステップ1] 化合物132の合成

【化309】



【0962】

化合物126のステップ3で製造された5-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.120g、0.231mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.034g、0.278mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008g、0.012mmol)、および炭酸セシウム(0.151g、0.463mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.7mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反

応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.060 g、50.4%）を褐色固体として得た。

【0963】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.70（d, $J = 1.8$ Hz, 1H）, 8.52（dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H）, 8.08 – 8.05（m, 2H）, 7.74 – 7.71（m, 1H）, 7.48（d, $J = 8.6$ Hz, 2H）, 7.42（d, $J = 8.2$ Hz, 1H）, 7.31 – 7.26（m, 1H）, 7.26 – 7.23（m, 1H）, 7.00（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）, 6.88（t, $J = 51.7$ Hz, 1H）, 5.20（s, 2H）, 4.51 – 4.43（m, 1H）, 3.04（d, $J = 11.6$ Hz, 2H）, 2.56 – 2.46（m, 2H）, 2.36（s, 3H）, 2.21 – 2.16（m, 2H）, 1.88（dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 2H）; LR MS（ES） m/z 517.3（ $\text{M}^+ + 1$ ）。

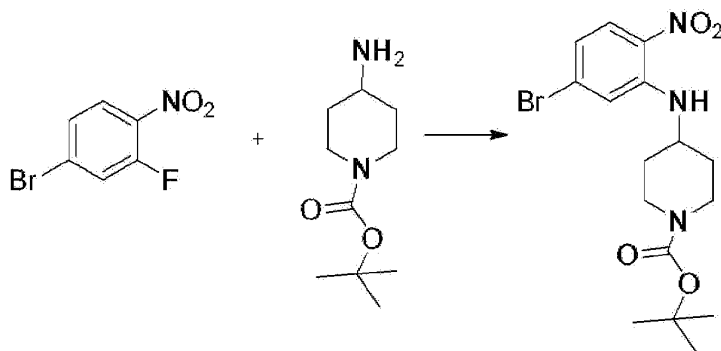
【0964】

実施例133：化合物133の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-（3-フルオロフェニル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0965】

【ステップ1】tert-ブチル4-（（5-ブロモ-2-ニトロフェニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化310】



【0966】

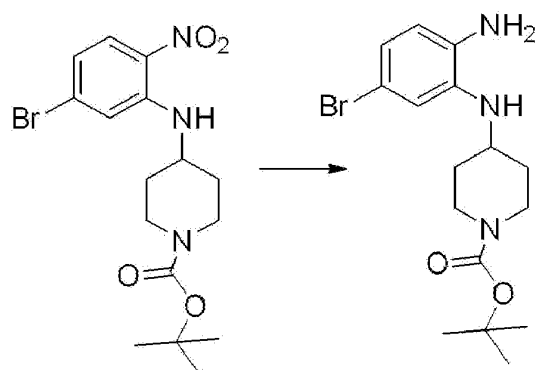
4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン（5.000 g、22.727 mmol）、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（4.552 g、22.727 mmol）、および炭酸カリウム（6.282 g、45.455 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド（150 mL）に溶かした溶液を80℃で4時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、80 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→20%）で精製および濃縮して、表題化合物（8.800 g、96.7%）を黄色固体として得た。

【0967】

【ステップ2】tert-ブチル4-（（2-アミノ-5-ブロモフェニル）アミノ）

ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化311】



10

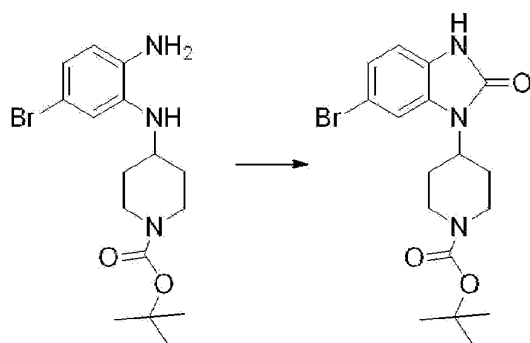
【0968】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((5-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(8.800g、21.985mmol)をエタノール(200mL)に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度でラネーニッケル(800mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(7.440g、91.4%、褐色固体)。

20

【0969】

【ステップ3】tert-ブチル4-((6-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成
【化312】



30

【0970】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-5-ブロモフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.440g、20.092mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、3.584g、22.102mmol)を室温でジクロロメタン(200mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→40%)で精製および濃縮して、表題化合物(5.460g、68.6%)を薄い褐色固体として得た。

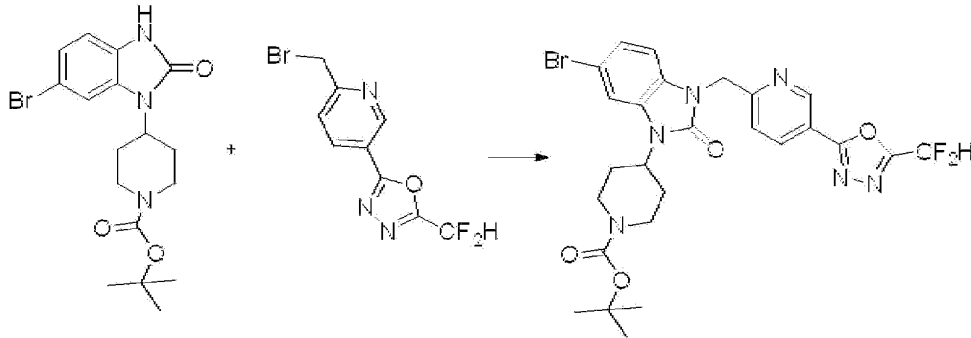
40

【0971】

【ステップ4】tert-ブチル4-((6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 3 1 3】



10

【0 9 7 2】

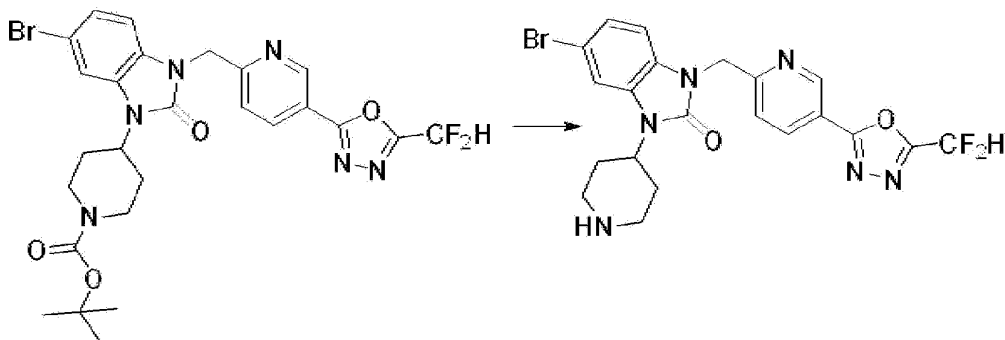
ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.000g、7.570mmol)および水素化ナトリウム(60.00%、0.333g、8.327mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶かした溶液に、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(2.415g、8.327mmol)を添加し、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.450g、75.3%)を白色固体として得た。

20

【0 9 7 3】

【ステップ5】5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 3 1 4】



30

【0 9 7 4】

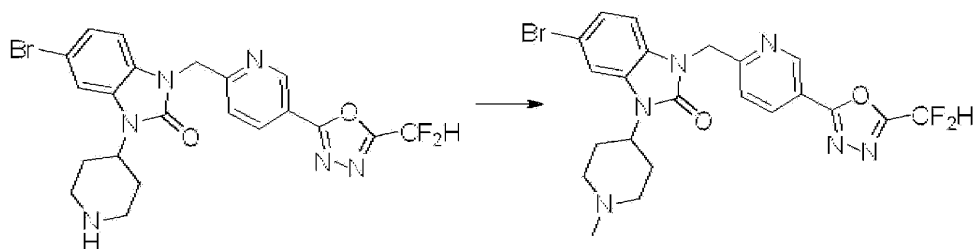
ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.450g、5.698mmol)およびトリフルオロ酢酸(2.618mL、34.190mmol)を室温でジクロロメタン(40mL)に溶かした溶液を同じ温度で7時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(2.300g、79.9%、薄い黄色固体)。

40

【0 9 7 5】

50

【ステップ6】 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成【化315】



10

【0976】

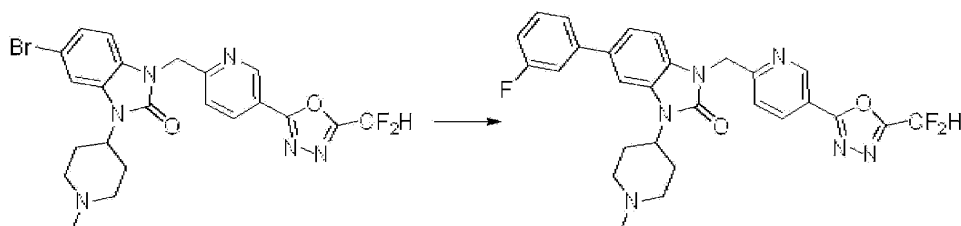
ステップ5で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(2.300g、4.552mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.929g、9.103mmol)を室温でジクロロメタン(100mL)に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド(37.00% solution、0.513mL、6.827mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.000g、84.6%)を薄い黄色固体として得た。

20

【0977】

【ステップ7】 化合物133の合成

【化316】



30

【0978】

ステップ6で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.289mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(0.048g、0.347mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.009g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.282g、0.866mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.018g、11.7%)を褐色固体として得た。

40

50

【 0 9 7 9 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.08 – 6.82 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.10 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 10.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.3 (M⁺ + H).

10

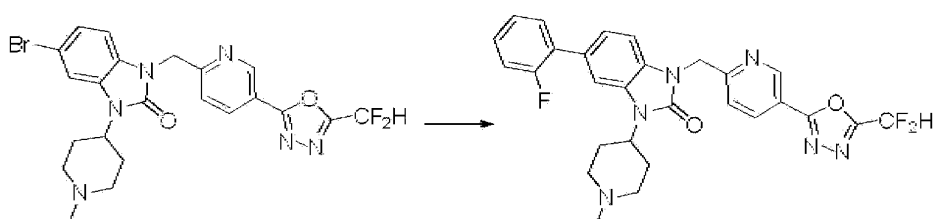
【 0 9 8 0 】

実施例 134：化合物 134 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【 0 9 8 1 】

〔ステップ1〕 化合物134の合成

【化 3 1 7】



20

【 0 9 8 2 】

化合物 133 のステップ 6 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.289 mmol)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.048 g、0.347 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.282 g、0.866 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 10 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.026 g、16.8 %) を褐色固体として得た。

30

40

【 0 9 8 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 2H),

50

2.37 (s, 3H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 1.91 (d, J = 10.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.4 (M⁺ + H)。

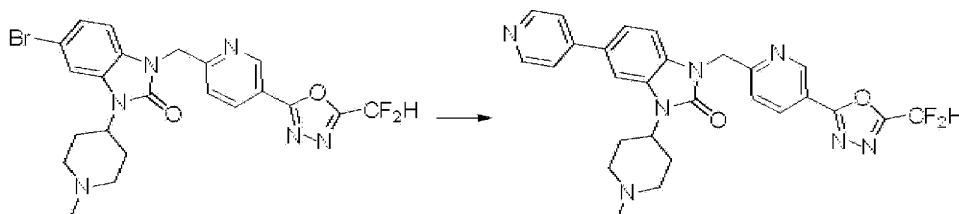
【0984】

実施例135：化合物135の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0985】

【ステップ1】化合物135の合成

【化318】



【0986】

化合物133のステップ6で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.289 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.043 g、0.347 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.282 g、0.866 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂, 12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.011 g、7.4%) を褐色固体として得た。

【0987】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.13 – 6.82 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.54 – 4.53 (m, 1H), 3.13 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 – 2.29 (m, 2H), 1.94 (d, J = 10.6 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 518.3 (M⁺ + H)。

【0988】

実施例136：化合物136の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0989】

【ステップ1】化合物136の合成

10

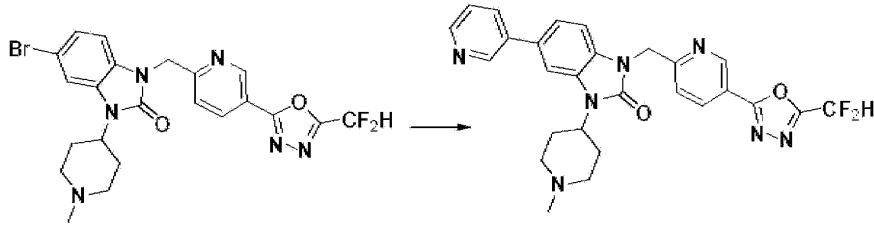
20

30

40

50

【化 3 1 9】



【0 9 9 0】

化合物 1 3 3 のステップ 6 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.289 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.043 g、0.347 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.282 g、0.866 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100°C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.010 g、6.7%) を褐色固体として得た。

【0 9 9 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.82 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 3.12 - 3.11 (m, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.28 (m, 2H), 1.94 (d, J = 10.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 518.4 (M⁺ + H)。

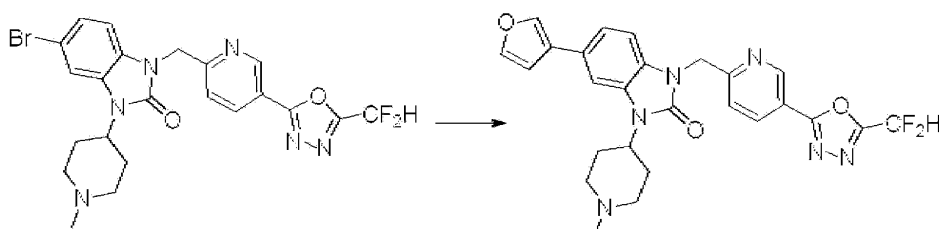
【0 9 9 2】

実施例 1 3 7: 化合物 1 3 7 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(フラン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【0 9 9 3】

【ステップ 1】化合物 1 3 7 の合成

【化 3 2 0】



【0994】

化合物133のステップ6で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.289mmol)、フラン-3-イルボロン酸(0.039g、0.347mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.009g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.282g、0.866mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.016g、10.9%)を褐色固体として得た。

10

【0995】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.10 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 507.3 (M⁺ + H)。

20

【0996】

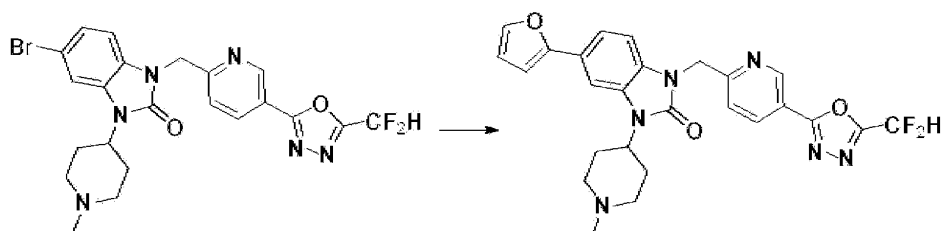
実施例138:化合物138の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(フラン-2-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

30

【0997】

[ステップ1] 化合物138の合成

【化321】



40

【0998】

化合物133のステップ6で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.289mmol)、フラン-2-イルボロン酸(0.039g、0.347mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.009g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.282g、0.866mmol)

50

l) を室温で 1, 4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0 % → 10 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.008 g、5.5 %) を褐色固体として得た。

【0999】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.9.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 6.64 (brs, 1H), 6.49 – 6.48 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.50 – 4.49 (m, 1H), 3.12 – 3.11 (m, 2H), 2.61 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 – 2.25 (m, 2H), 1.92 (d, J = 11.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 507.2 (M⁺ + H)

。

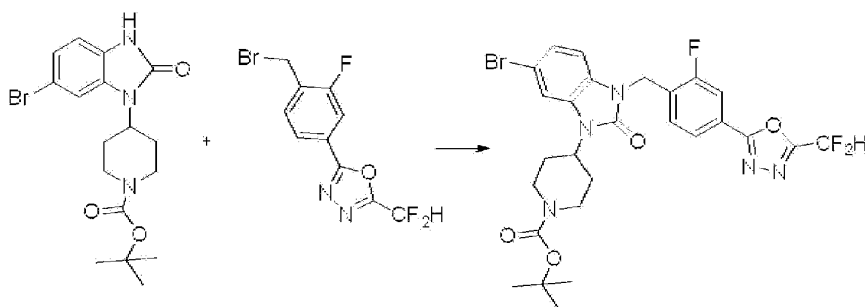
【1000】

実施例 139: 化合物 139 の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1001】

【ステップ 1】tert-ブチル 4-(6-ブロモ-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化 322】



【1002】

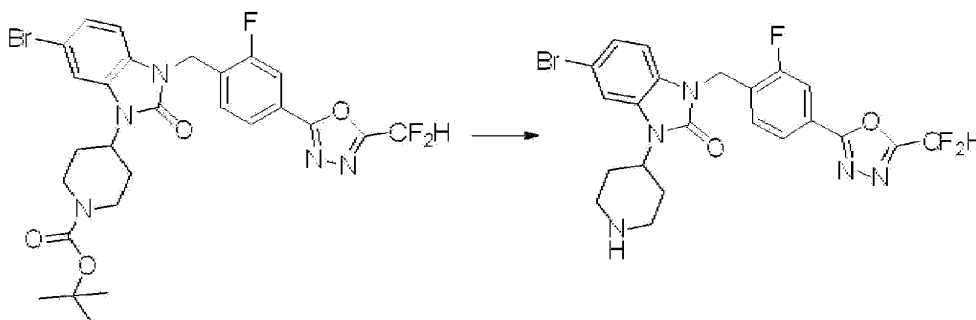
化合物 133 のステップ 3 で製造された tert-ブチル 4-(6-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.460 g、6.208 mmol) および水素化ナトリウム (60.00 %、0.273 g、6.828 mmol) を 0 °C で N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶かした溶液に、2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (2.097 g、6.828 mmol) を添加し、同じ温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルア

セテート／ヘキサン＝０％→３０％）で精製および濃縮して、表題化合物（３．９００ｇ、１００．９％）を白色固体として得た。

【１００３】

【ステップ２】５－ブロモ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－３－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オンの合成

【化３２３】



10

【１００４】

ステップ１で製造されたtert-ブチル４－（６－ブロモ－３－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．９００ｇ、６．２６６mmol）およびトリフルオロ酢酸（２．３９９mL、３１．３２８mmol）を室温でジクロロメタン（５０mL）に溶かした溶液を同じ温度で６時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（３．０８０ｇ、９４．１％、薄い黄色固体）。

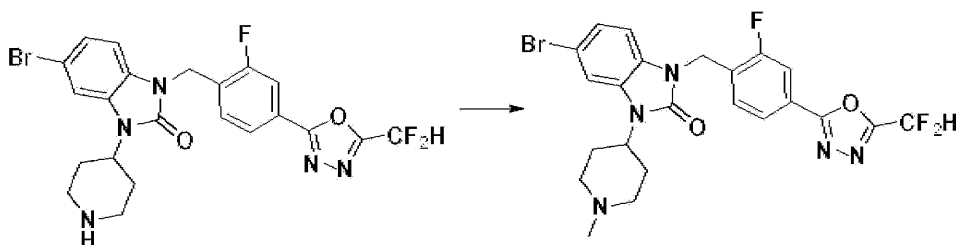
20

【１００５】

【ステップ３】５－ブロモ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オンの合成

30

【化３２４】



40

【１００６】

ステップ２で製造された５－ブロモ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－３－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（３．０８０ｇ、５．８９７mmol）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２．４９９ｇ、１１．７９３mmol）を室温でジクロロメタン（１００mL）に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド（３７．００％ solution、０．６６５mL、８．８４５mmol）を添加し、同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムク

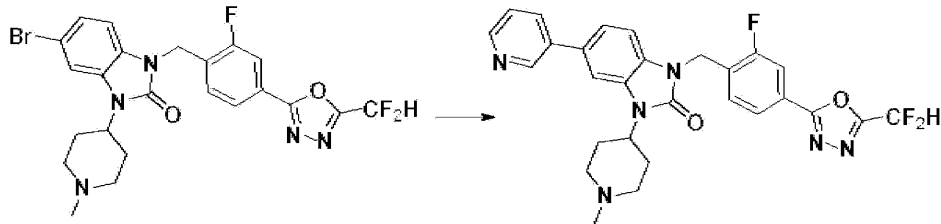
50

ロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.840 g、89.8%) を薄い黄色固体として得た。

【1007】

【ステップ4】 化合物139の合成

【化325】



10

【1008】

ステップ3で製造された5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.280 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.047 g、0.336 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.273 g、0.839 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.091 g、60.9%) を褐色固体として得た。

20

【1009】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.08 – 6.80 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.59 – 2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 – 2.24 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

30

【1010】

実施例140: 化合物140の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(フラン-2-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

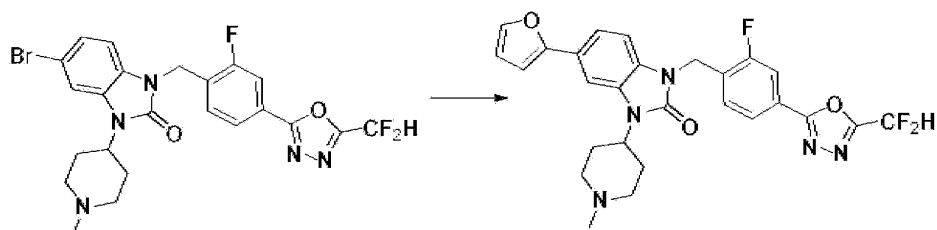
40

【1011】

【ステップ1】 化合物140の合成

50

【化 3 2 6】



【1012】

化合物139のステップ3で製造された5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.280mmol)、フラン-2-イルボロン酸(0.038g、0.336mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.009g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.273g、0.839mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.106g、72.4%)を褐色固体として得た。

【1013】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 3.08 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 10.0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 524.2 (M⁺ + H)。

【1014】

実施例141: 化合物141の合成、5-ブromo-3-(4-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1015】

[ステップ1] メチル6-(6-ブromo-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ニコチネートの合成

10

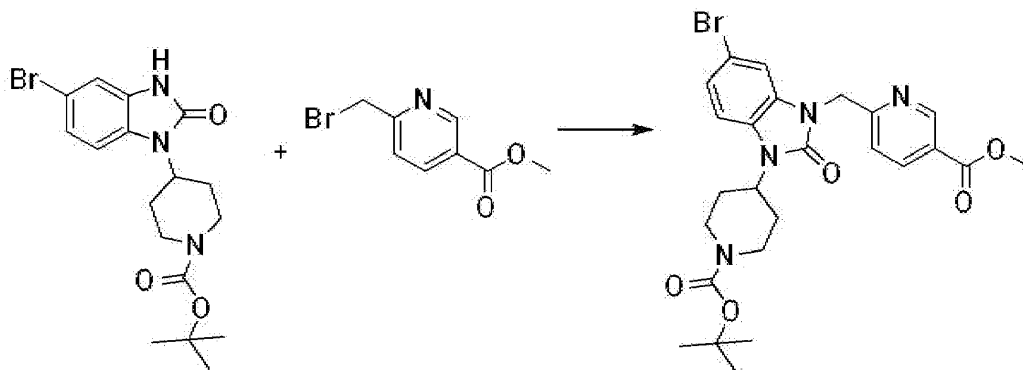
20

30

40

50

【化 3 2 7】



10

【1 0 1 6】

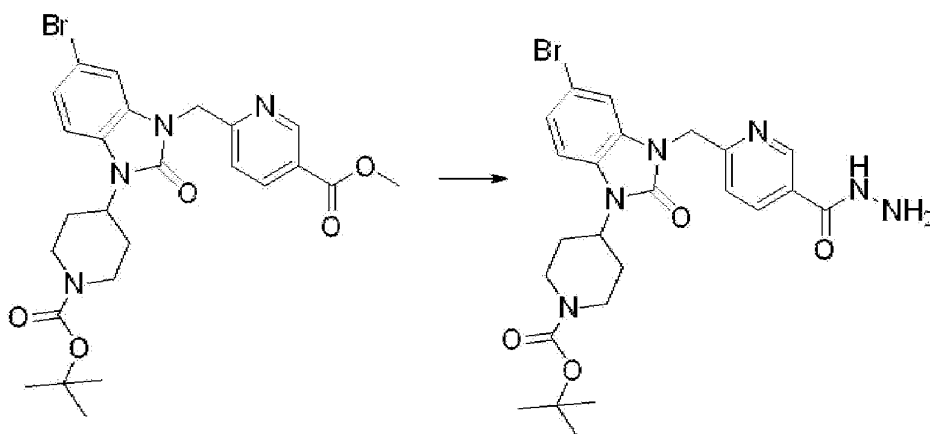
化合物 119 のステップ 3 で製造された *tert*-ブチル 4-((5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.300 g、5.804 mmol) を 0℃ で *N,N*-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.348 g、8.706 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物にメチル 6-(ブロモメチル)ニコチネート (1.736 g、7.545 mmol) を添加し、室温で 5 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 80%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.568 g、81.1%) を褐色固体として得た。

20

【1 0 1 7】

【ステップ 2】 *tert*-ブチル 4-((5-ブロモ-3-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 3 2 8】



30

40

【1 0 1 8】

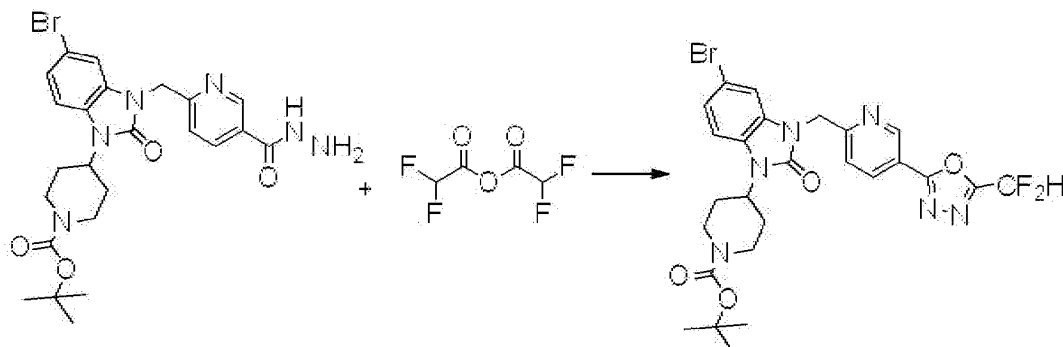
ステップ 1 で製造されたメチル 6-((6-ブロモ-3-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ニコチネート (2.568 g、4.708 mmol) およびヒドラジン-水和物 (6.364 g、127.122 mmol) を室温でエタノール (25 mL) に混ぜた懸濁液を 80℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。析出された固体を濾過し、エタノールで洗浄および乾燥して、表題化合物 (1.680 g、65.4%) を白色固体として得た。

50

【1019】

【ステップ3】 *tert*-ブチル 4-(5-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化329】



10

【1020】

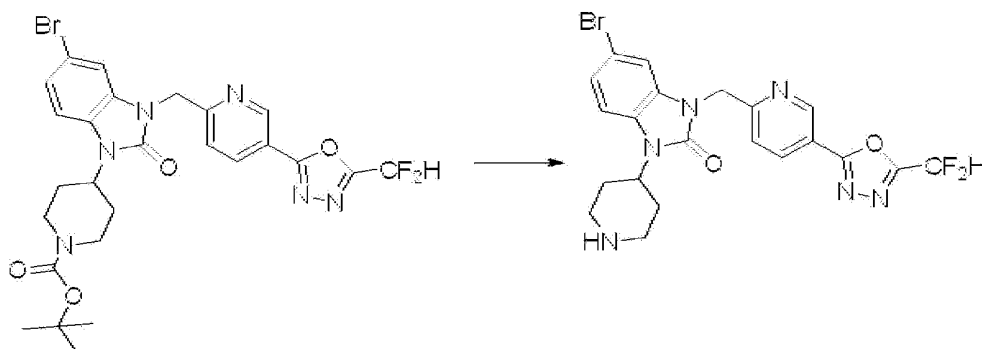
ステップ2で製造された *tert*-ブチル 4-(5-ブロモ-3-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.680 g、3.080 mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (2.489 mL、20.021 mmol)、およびイミダゾール (0.629 g、9.240 mmol) を室温でジクロロメタン (17 mL) に溶かした溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (1.600 g、85.8%) を黄色固体として得た。

20

【1021】

【ステップ4】 5-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化330】



40

【1022】

ステップ3で製造された *tert*-ブチル 4-(5-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.600 g、2.643 mmol) およびトリフ

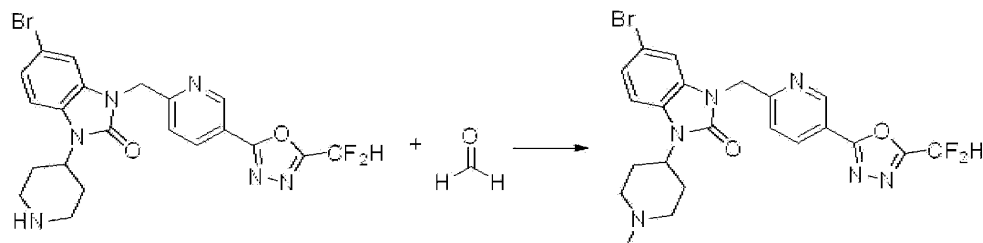
50

ルオ酢酸（2.024 mL、26.427 mmol）を室温でジクロロメタン（20 mL）に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、24 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝80％→100％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（SiO₂、24 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→80％）で精製および濃縮して、表題化合物（1.166 g、87.3％）を黄色固体として得た。

【1023】

【ステップ5】化合物141の合成

【化331】



【1024】

ステップ4で製造された5-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（1.166 g、2.307 mmol）、ホルムアルデヒド（37.00％、0.562 g、6.922 mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.978 g、4.615 mmol）を室温でジクロロメタン（25 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→30％）で精製および濃縮して、表題化合物（1.018 g、85.0％）を黄色固体として得た。

【1025】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.29（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 8.34（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.40（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 7.18（s, 2H）, 7.13（s, 1H）, 6.93（t, J = 51.7 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 4.44 - 4.38（m, 1H）, 3.02（d, J = 11.8 Hz, 2H）, 2.55 - 2.35（m, 2H）, 2.35（s, 3H）, 2.15（t, J = 11.0 Hz, 2H）, 1.84（dd, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H）；LRMS（ES）m/z 519.2（M⁺ + 1）。

【1026】

実施例142：化合物142の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1027】

【ステップ1】4-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

10

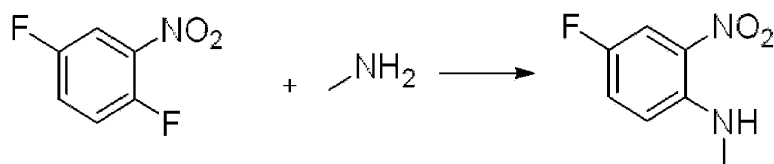
20

30

40

50

【化 3 3 2】



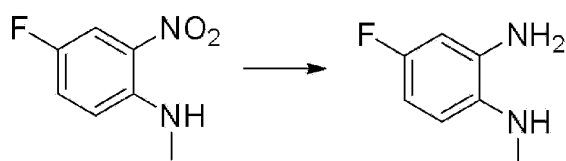
【1 0 2 8】

1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (3.000 g、18.857 mmol)、メタンアミン (33.00% solution、3.915 mL、56.572 mmol)、炭酸カリウム (5.212 g、37.715 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.313 g、1.886 mmol) を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (90 mL) に溶かした溶液を80℃で6時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、80 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.690 g、83.8%) を赤色固体として得た。

【1 0 2 9】

【ステップ2】 4-フルオロ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 3 3 3】



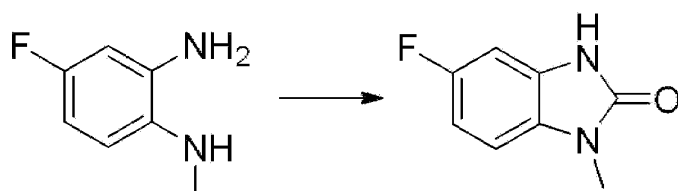
【1 0 3 0】

ステップ1で製造された4-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (2.690 g、15.811 mmol) およびPd/C (45.00%、0.374 g、1.581 mmol) を室温でメタノール (100 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (2.070 g、93.4%、褐色液体)。

【1 0 3 1】

【ステップ3】 5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 3 3 4】

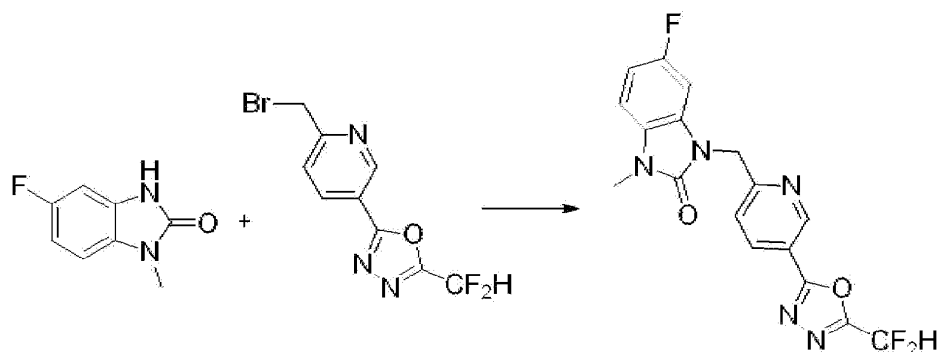


【1 0 3 2】

ステップ2で製造された4-フルオロ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (2.070 g、14.769 mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、2.874 g、17.723 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (70 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。析出された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (0.600 g、24.4%) を白色固体として得た。

【1 0 3 3】

【ステップ４】化合物１４２の合成
【化３３５】



10

【１０３４】

ステップ３で製造された５－フルオロ－１－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．２００ｇ、１．２０４ｍｍｏｌ）を０℃でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（６０．００％、０．０７２ｇ、１．８０５ｍｍｏｌ）を加え、同じ温度で２０分間攪拌した。反応混合物に２－（６－（ブロモメチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール（０．４５４ｇ、１．５６５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間さらに攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、４ｇカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝０％→５０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．１９５ｇ、４３．１％）を白色固体として得た。

20

【１０３５】

¹H NMR（４００ MHz， CDCl₃） δ ９．２６（d， J = ２．１ Hz， １H）， ８．３２（dd， J = ８．２， ２．２ Hz， １H）， ７．４２（d， J = ８．３ Hz， １H）， ７．０５－６．７２（m， ４H）， ５．２４（s， ２H）， ３．４５（s， ３H）； LRMS（ES） m/z ３７６．０（M⁺ + １）。

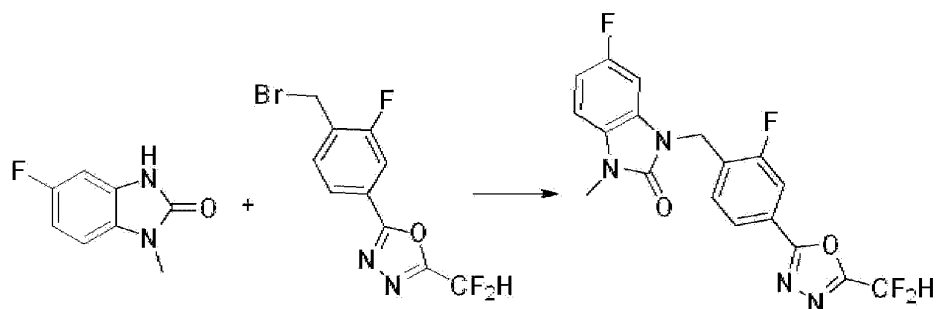
30

【１０３６】

実施例１４３：化合物１４３の合成、３－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－５－フルオロ－１－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【１０３７】

【ステップ１】化合物１４３の合成
【化３３６】



40

【１０３８】

化合物１４２のステップ３で製造された５－フルオロ－１－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．２００ｇ、１．２０４ｍｍｏｌ）を０℃でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム

50

(60.00%、0.072 g、1.805 mmol)を加え、同じ温度で20分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.480 g、1.565 mmol)を添加し、室温で4時間さらに撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.302 g、63.9%)を白色固体として得た。

【1039】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.70 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 393.2 (M⁺ + 1)。

10

【1040】

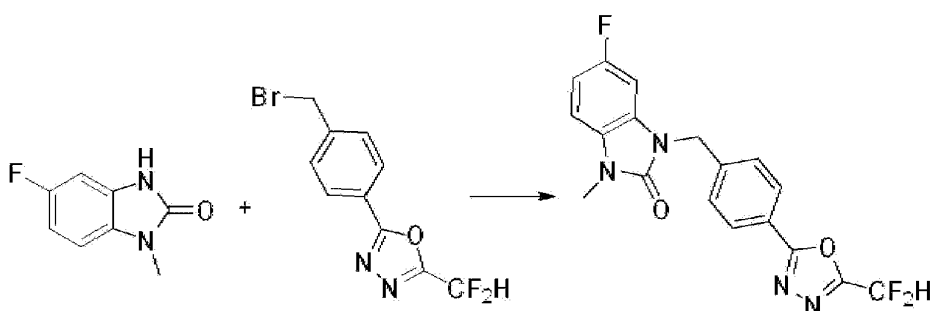
実施例144:化合物144の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1041】

【ステップ1】化合物144の合成

【化337】

20



【1042】

化合物142のステップ3で製造された5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.200 g、1.204 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.072 g、1.805 mmol)を加え、同じ温度で20分間撹拌した。反応混合物に2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.452 g、1.565 mmol)を添加し、室温で4時間さらに撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.362 g、80.4%)を白色固体として得た。

30

【1043】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 – 6.72 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.41 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 374.9 (M⁺ + 1)。

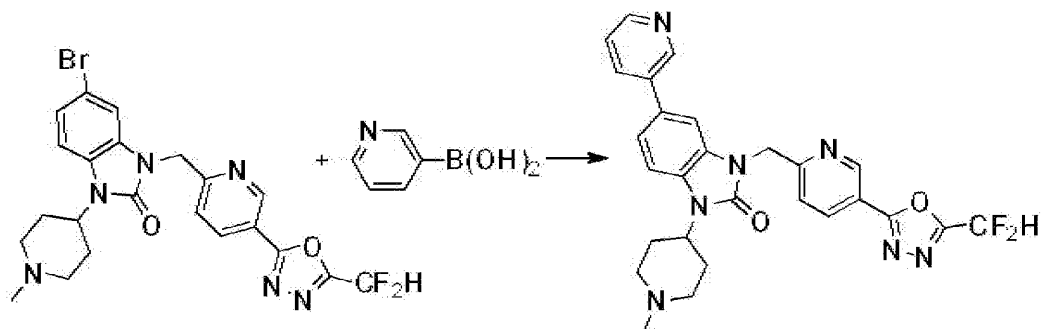
40

【1044】

実施例145:化合物145の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

50

【化 3 3 8】



10

化合物 141 のステップ 5 で製造された 5-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.231 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.034 g、0.277 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.151 g、0.462 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.018 g、15.3%) を褐色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 3H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 518.3 (M⁺ + 1)。

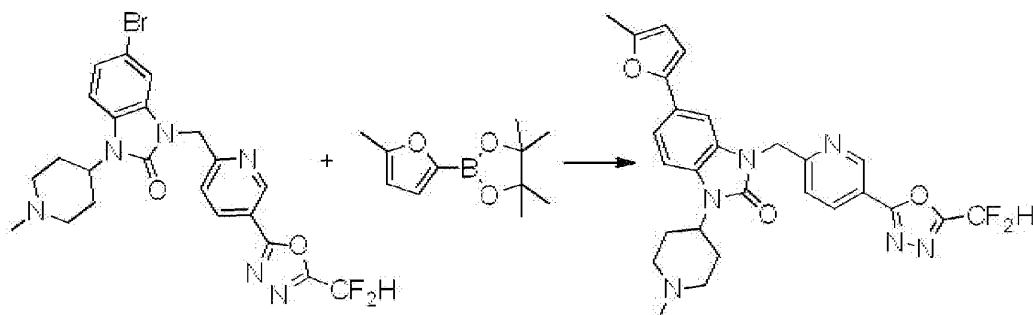
30

実施例 146：化合物 146 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

[ステップ1] 化合物146の合成

【化 3 3 9】



10

【1050】

化合物 141 のステップ 5 で製造された 5-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.231 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (0.058 g、0.277 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.151 g、0.462 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.022 g、18.2%) を褐色固体として得た。

20

【1051】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 – 9.29 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 2H); LRMS

30

(ES) m/z 520.9 (M⁺ + 1)。

【1052】

実施例 147: 化合物 147 の合成、5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

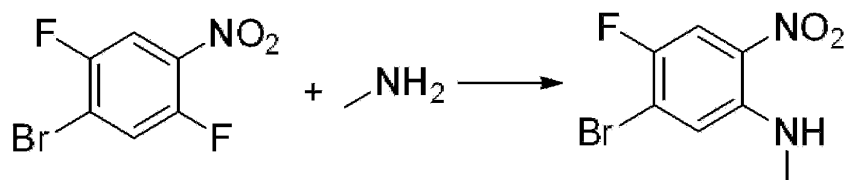
40

【1053】

[ステップ 1] 5-ブロモ-4-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

50

【化 3 4 0】



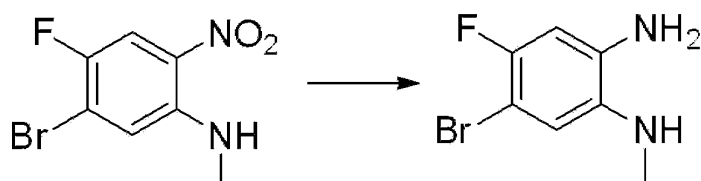
【1 0 5 4】

1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (10.000 g、42.019 mmol)、メタンアミン (33.00% solution、5.754 mL、46.220 mmol)、炭酸カリウム (11.614 g、84.037 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.698 g、4.202 mmol) を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) に溶かした溶液を80℃で3時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水 (250 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、水で洗浄および乾燥して、表題化合物 (10.130 g、96.8%) を赤色固体として得た。

【1 0 5 5】

【ステップ2】5-ブromo-4-フルオロ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 3 4 1】



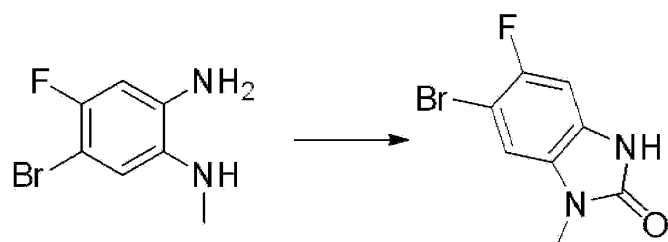
【1 0 5 6】

ステップ1で製造された5-ブromo-4-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (12.480 g、50.112 mmol) およびラネーニッケル (1.2 g、10 wt %) を室温でメタノール (250 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (10.110 g、92.1%、褐色液体)。

【1 0 5 7】

【ステップ3】6-ブromo-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 3 4 2】



【1 0 5 8】

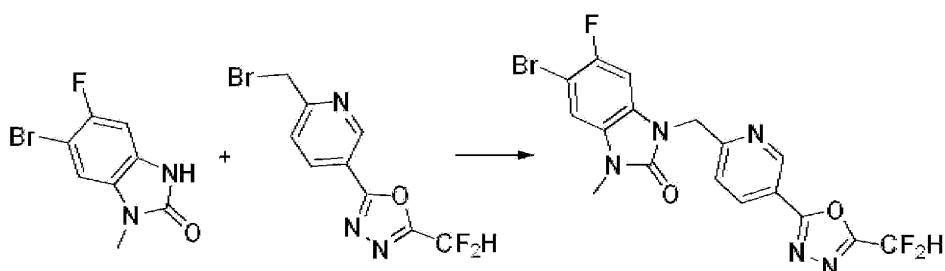
ステップ2で製造された5-ブromo-4-フルオロ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (10.110 g、46.152 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、9.729 g、59.997 mmol)、およびトリエチルアミン (7.076 mL、50.767 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (200 mL) に溶かし

た溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げ、反応を終了した。析出された固体を濾過し乾燥して、表題化合物（8.486 g、75.0%）を紫色固体として得た。

【1059】

【ステップ4】化合物147の合成

【化343】



10

【1060】

ステップ3で製造された6-ブロモ-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（1.489 g、6.076 mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（60 mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00%、0.365 g、9.114 mmol）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール（1.939 g、6.684 mmol）を添加し、室温で5時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、24 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝30%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（1.145 g、41.5%）を黄色固体として得た。

20

【1061】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.27（dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H）, 8.35（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.13（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 6.93（t, J = 51.6 Hz, 1H）, 6.86（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 3.45（s, 3H）；LRMS（ES）m/z 454.1（M⁺ + 1）。

30

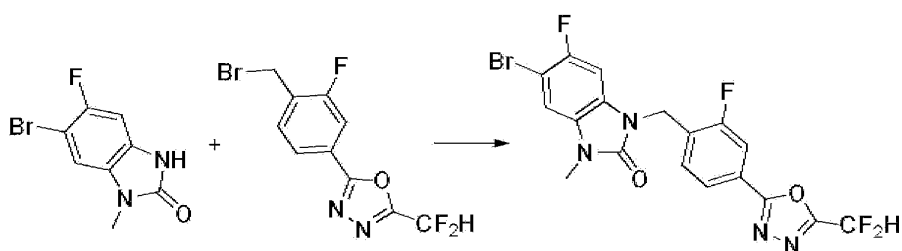
【1062】

実施例148：化合物148の合成、5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1063】

【ステップ1】化合物148の合成

【化344】



40

【1064】

50

化合物 147 のステップ 3 で製造された 6-ブロモ-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.300 g、1.224 mmol) を 0℃ で N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.073 g、1.836 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (0.414 g、1.347 mmol) を添加し、室温で 5 時間さらに攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→60%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.384 g、66.6%) を褐色固体として得た。

【1065】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 51.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.35 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 473.2 (M⁺ + 1)。

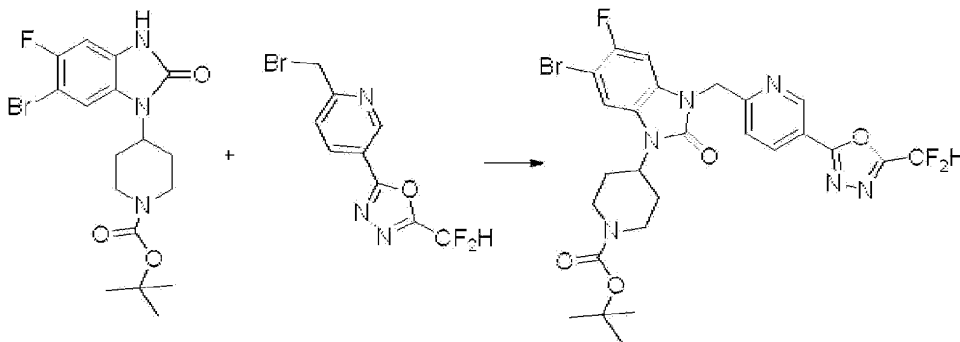
【1066】

実施例 149: 化合物 149 の合成、5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1067】

【ステップ 1】tert-ブチル 4-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化 345】



【1068】

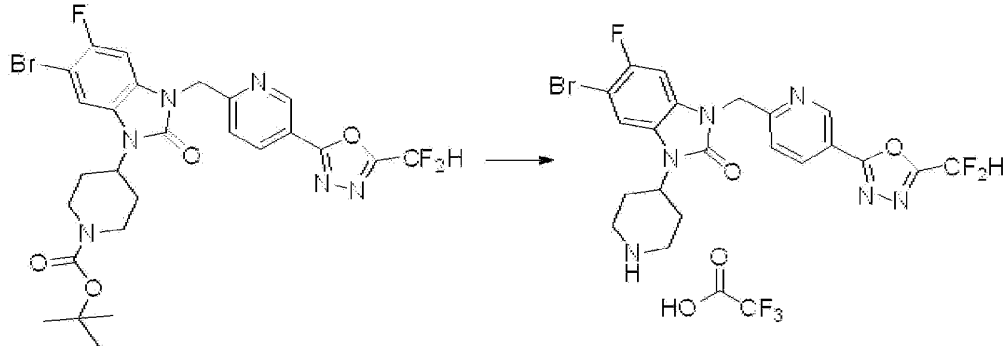
tert-ブチル 4-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.500 g、3.621 mmol) を 0℃ で N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.174 g、4.345 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (1.050 g、3.621 mmol) を添加し、室温で 2 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%

→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.500g、66.5%)を無色オイルとして得た。

【1069】

【ステップ2】5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化346】



10

【1070】

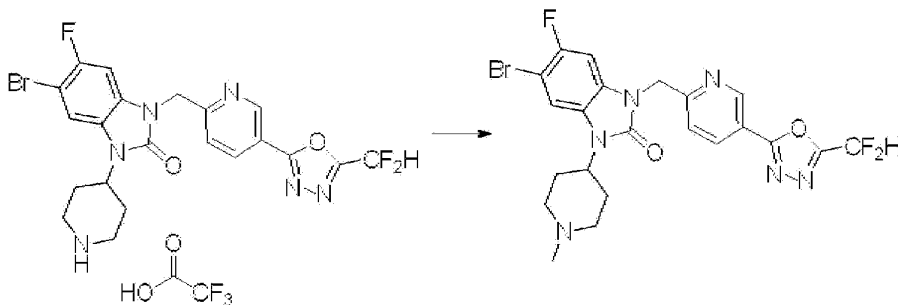
ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.500g、2.406mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.842mL、24.060mmol)を室温でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.400g、91.3%、黄色固体)。

20

【1071】

【ステップ3】化合物149の合成

【化347】



30

40

【1072】

ステップ2で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン2,2,2-トリフルオロアセテート(1.400g、2.197mmol)、ホルムアルデヒド(0.132g、4.393mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.383mL、2.197mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.931g、4.393mmol)を室温でジクロロメタン(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタン

50

で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（1.300 g、110.1%）を白色発泡固体として得た。

【1073】

LRMS (ES) m/z 538.4 ($M^+ + 1$)。

【1074】

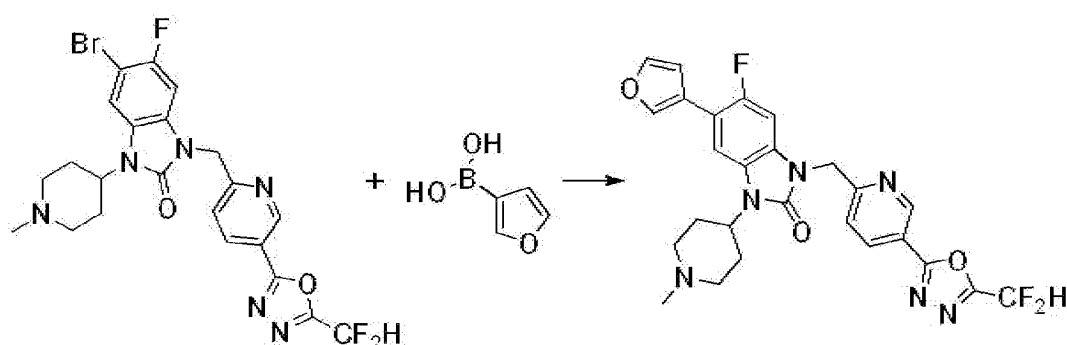
実施例150：化合物150の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(フラン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

【1075】

【ステップ1】化合物150の合成

【化348】



20

【1076】

5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150 g、0.279 mmol）、フラン-3-イルボロン酸（0.047 g、0.419 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム（0.018 g、0.028 mmol）、および炭酸セシウム（0.136 g、0.419 mmol）を1,4-ジオキサン（6 mL）／水（2 mL）に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.110 g、75.1%）を褐色オイルとして得た。

30

【1077】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.25H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.52 – 4.51 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.10 – 3.08 (m, 2H), 2.60 – 2.10 (m, 4H), 1.91 – 1.88 (m, 2H)。

40

【1078】

実施例151：化合物151の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,

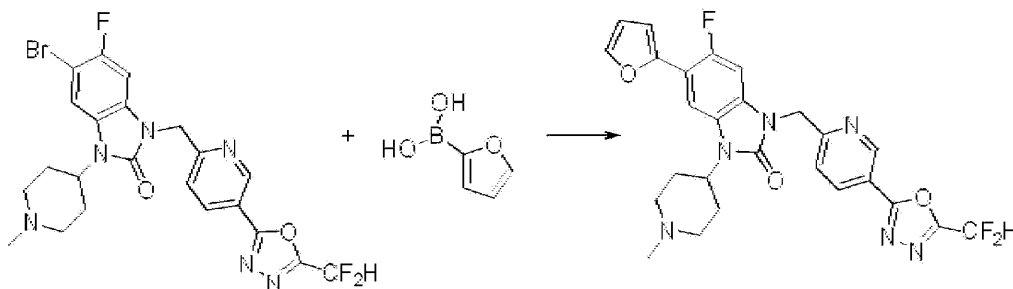
50

3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(フラン-2-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1079】

【ステップ1】化合物151の合成

【化349】



10

【1080】

5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g, 0.279 mmol)、フラン-2-イルボロン酸 (0.047 g, 0.419 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.018 g, 0.028 mmol)、および炭酸セシウム (0.136 g, 0.419 mmol) を1, 4-ジオキサン (6 mL) / 水 (2 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.080 g, 54.6%) を褐色オイルとして得た。

20

【1081】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.05H), 6.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 0.25H), 6.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H)。

30

40

【1082】

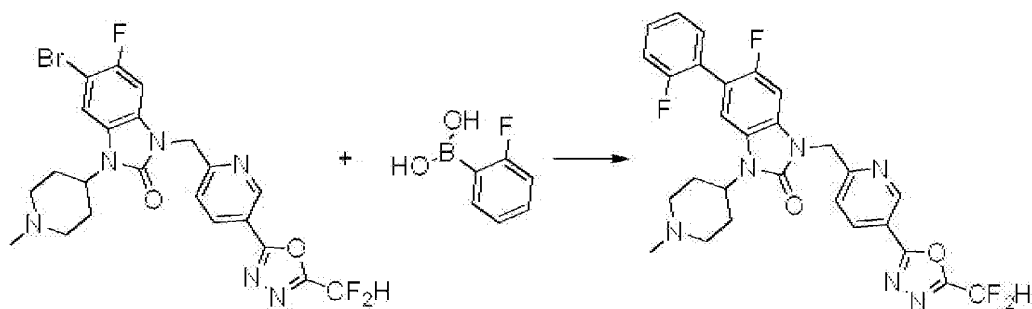
実施例152: 化合物152の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1083】

【ステップ1】化合物152の合成

50

【化 3 5 0】



10

【1084】

5-ブプロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.279 mmol)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸(0.059 g、0.419 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.018 g、0.028 mmol)、および炭酸セシウム(0.136 g、0.419 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)/水(2 mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.030 g、19.5%)を褐色オイルとして得た。

20

【1085】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 – 2.19 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H)。

30

【1086】

実施例153:化合物153の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

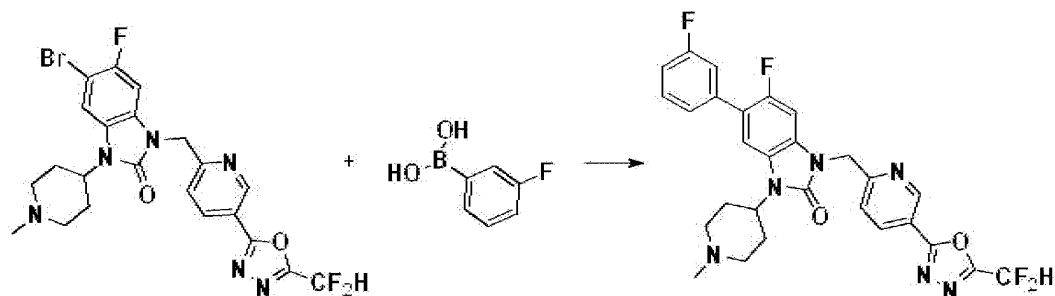
【1087】

【ステップ1】化合物153の合成

50

〔ステップ1〕 化合物154の合成

【化 3 5 2】



10

【1 0 9 2】

5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.279 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(0.059 g、0.419 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.018 g、0.028 mmol)、および炭酸セシウム(0.136 g、0.419 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)/水(2 mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.040 g、25.9%)を褐色オイルとして得た。

20

【1 0 9 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.29 (s, 2H), 4.53 – 4.41 (m, 1H), 3.09 – 3.07 (m, 2H), 2.42 – 2.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 – 0.20 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H)。

30

【1 0 9 4】

実施例155：化合物155の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

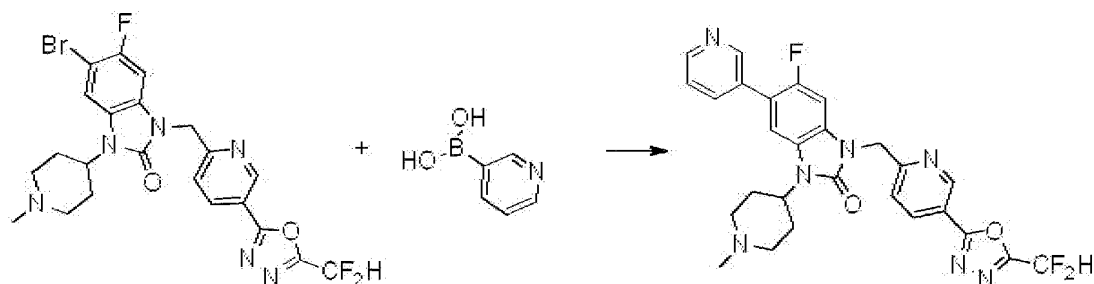
40

【1 0 9 5】

[ステップ1] 化合物155の合成

50

【化 3 5 3】



10

【1096】

5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.279 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.051 g、0.419 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.018 g、0.028 mmol)、および炭酸セシウム(0.136 g、0.419 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)/水(2 mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.030 g、20.1%)を褐色オイルとして得た。

20

【1097】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 – 9.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 2.53 – 2.36

30

(m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 – 2.17 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H)。

【1098】

実施例156:化合物156の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3,5-ビス(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

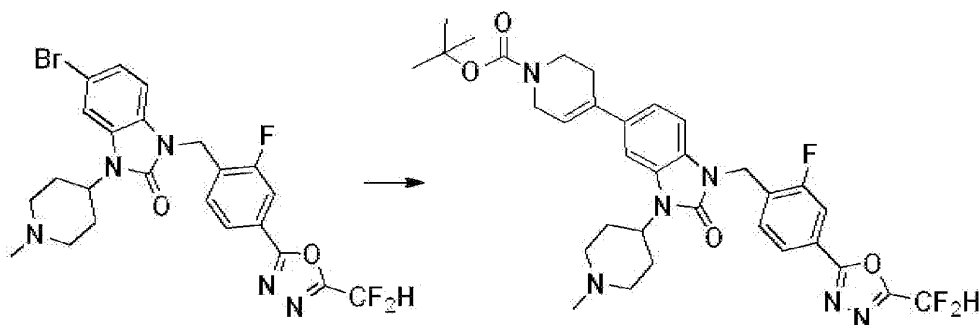
40

【1099】

[ステップ1] tert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの合成

50

【化 3 5 4】



10

【1100】

化合物139のステップ3で製造された5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(1.000g、1.864mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.692g、2.237mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.061g、0.093mmol)、および炭酸セシウム(1.822g、5.593mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.120g、94.1%)を褐色オイルとして得た。

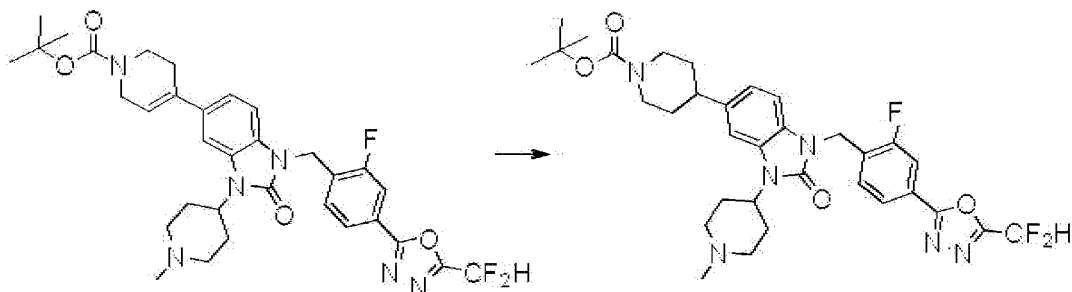
20

【1101】

[ステップ2] tert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

30

【化 3 5 5】



40

【1102】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.120g、1.754mmol)をメタノール(30mL、0.058M)に溶かし、H-cube(10%-Pd/C、40℃、2bar H₂、0.5mL/min flow rate)を用いて反応を進行した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、

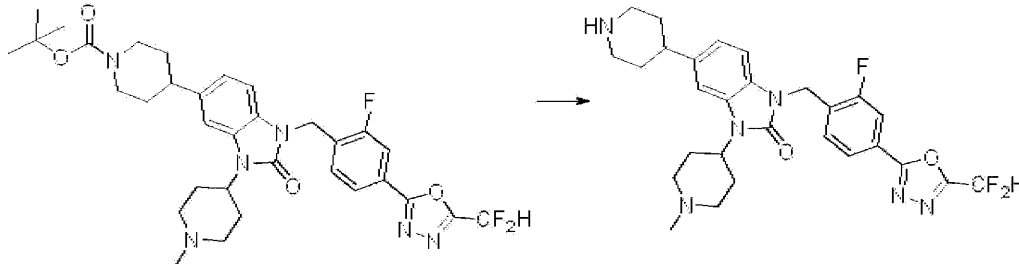
50

表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.886 g、78.9%、褐色オイル）。

【1103】

【ステップ3】1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-5-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化356】



10

【1104】

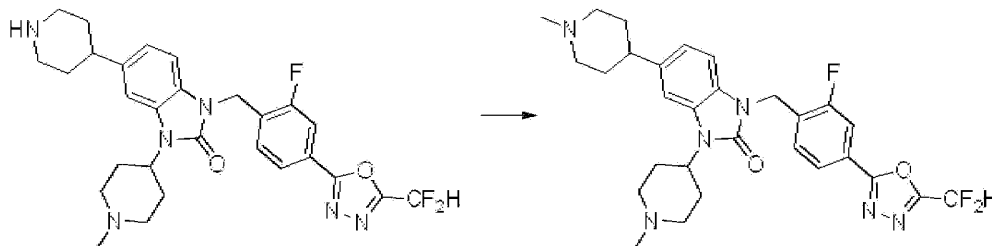
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-（1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.886 g、1.383 mmol）およびトリフルオロ酢酸（0.794 mL、10.371 mmol）を室温でジクロロメタン（7 mL）に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.668 g、89.4%、褐色オイル）。

20

【1105】

【ステップ4】化合物156の合成

【化357】



30

【1106】

ステップ3で製造された1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-5-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.185 mmol）、ホルムアルデヒド（38.00%、0.022 g、0.277 mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.078 g、0.370 mmol）を室温でジクロロメタン（4 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→15%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.042 g、40.9%）を黄色オイルとして得た。

40

【1107】

50

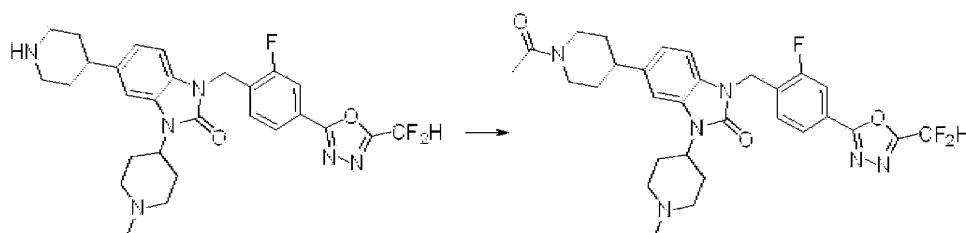
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 2.57 – 2.48 (m, 3H), 2.40 – 2.39 (m, 6H), 2.23 – 2.14 (m, 4H), 1.92 – 1.85 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 555.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【1108】

実施例157：化合物157の合成、5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1109】

【ステップ1】化合物157の合成
【化358】



【1110】

化合物156のステップ3で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.185 mmol) およびトリエチルアミン (0.052 mL, 0.370 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.020 mL, 0.277 mmol) を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.053 g, 49.2%) を薄い黄色固体として得た。

【1111】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 4.47 – 4.46 (m, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 583.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【1112】

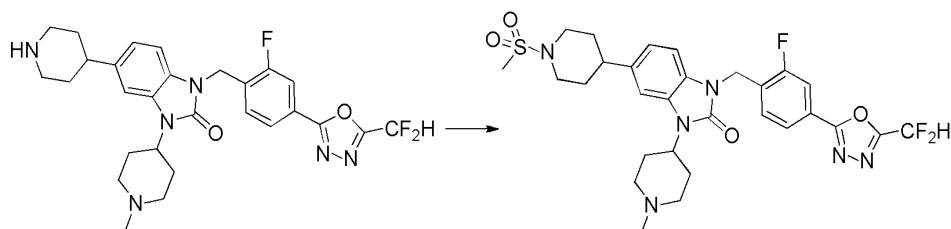
実施例158：化合物158の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペ

リジン-4-イル)-5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1113】

【ステップ1】化合物158の合成

【化359】



10

【1114】

化合物156のステップ3で製造された1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.185mmol)およびトリエチルアミン(0.052mL、0.370mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液に、メタンサルホニルクロリド(0.021mL、0.277mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.039g、34.1%)を薄い褐色固体として得た。

20

【1115】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.02 (brs, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.70 – 2.66 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 619.3 (M⁺ + H)。

30

【1116】

実施例159:化合物159の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

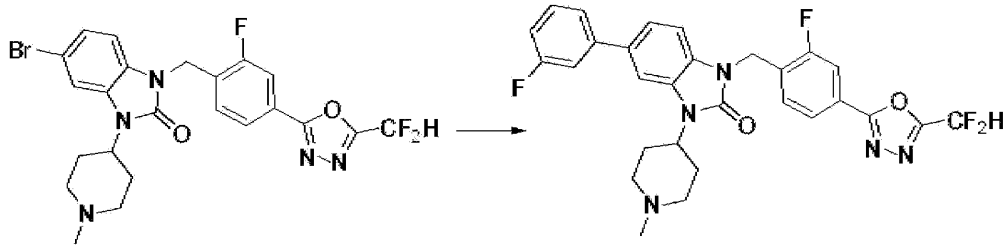
40

【1117】

【ステップ1】化合物159の合成

50

【化 3 6 0】



【1118】

化合物139のステップ3で製造された5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.186mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(0.031g、0.224mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.006g、0.009mmol)、および炭酸セシウム(0.182g、0.559mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.047g、4.5%)を褐色固体として得た。

【1119】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 3.08 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 552.3 (M⁺ + H)。

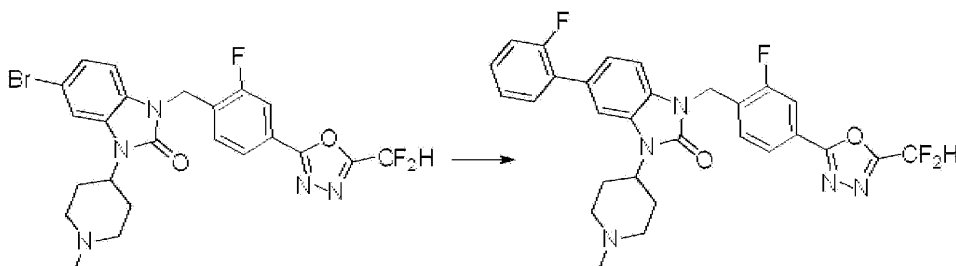
【1120】

実施例160: 化合物160の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1121】

【ステップ1】化合物160の合成

【化 3 6 1】



【1122】

化合物139のステップ3で製造された5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.186mmol)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸(0.031g、0.224mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.006g、0.009mmol)、および炭酸セシウム(0.182g、0.559mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.054g、52.5%)を褐色固体として得た。

10

【1123】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 7.05 – 6.80 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 10.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 552.2 (M⁺ + H)。

20

【1124】

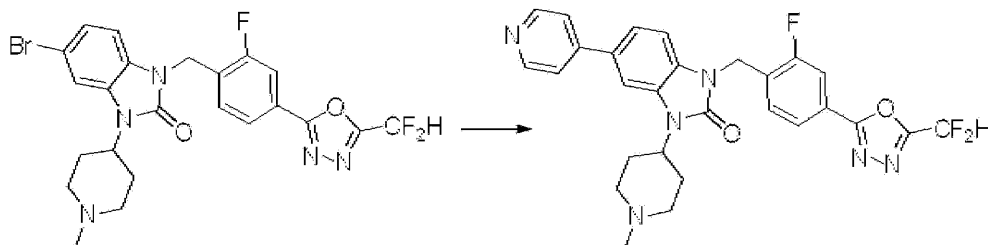
実施例161:化合物161の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

30

【1125】

[ステップ1] 化合物161の合成

【化362】



40

【1126】

化合物139のステップ3で製造された5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.280mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.041g、0.336mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.009g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.273g、0.839mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を

50

照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.034g、22.7%）を褐色固体として得た。

【1127】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.79 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 3.08 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 535.3 (M⁺ + H)。

10

【1128】

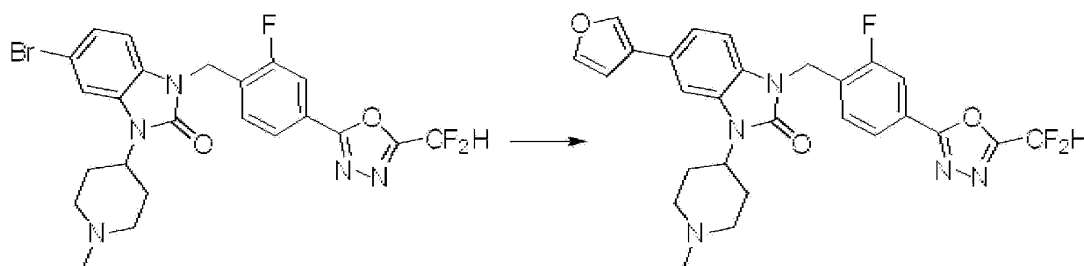
実施例162：化合物162の合成、1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-5-（フラン-3-イル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

20

【1129】

【ステップ1】化合物162の合成

【化363】



30

【1130】

化合物139のステップ3で製造された5-ブromo-1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100g、0.186mmol）、フラン-3-イルボロン酸（0.025g、0.224mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（Pd(dtbpf)Cl₂、0.006g、0.009mmol）、および炭酸セシウム（0.182g、0.559mmol）を室温で1,4-ジオキサン（3mL）／水（1mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.042g、43.0%）を薄い褐色固体として得た。

40

【1131】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J =

50

1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (td, J = 12.2, 2.1 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 524.2 (M⁺ + H)。

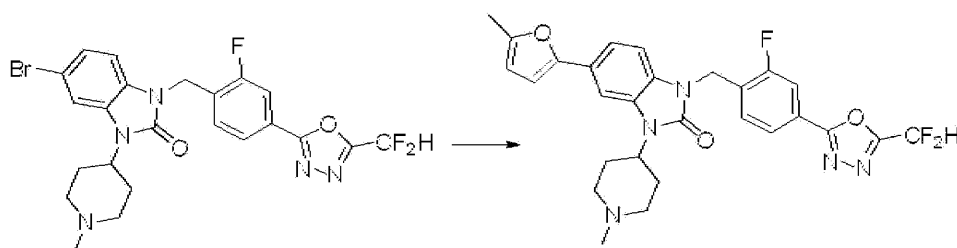
【1132】

実施例163：化合物163の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1133】

【ステップ1】化合物163の合成

【化364】



【1134】

化合物139のステップ3で製造された5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.186 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (0.047 g、0.224 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.006 g、0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g、0.559 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (1 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.043 g、42.9%) を薄い褐色固体として得た。

【1135】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 2H), 6.51 – 6.50 (m, 1H), 6.05 – 6.04 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 3.10 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.41 – 2.38 (m, 6H), 2.25 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 538.2 (M⁺ + H)。

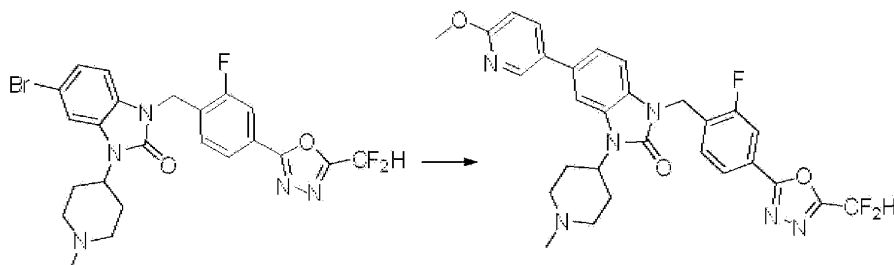
【1136】

実施例164：化合物164の合成、1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1137】

【ステップ1】化合物164の合成

【化365】



【1138】

化合物139のステップ3で製造された5-ブロモ-1-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.186 mmol）、（6-メトキシピリジン-3-イル）ボロン酸（0.034 g、0.224 mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（Pd(dtbpf)Cl₂、0.006 g、0.009 mmol）、および炭酸セシウム（0.182 g、0.559 mmol）を室温で1,4-ジオキサン（3 mL）／水（1 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.013 g、12.4%）を薄い褐色固体として得た。

【1139】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.32（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.87 - 7.83（m, 2H）, 7.75（dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H）, 7.48（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.43（s, 1H）, 7.18（dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H）, 7.05 - 6.79（m, 3H）, 5.23（s, 2H）, 4.51 - 4.44（m, 1H）, 3.96（s, 3H）, 3.05（d, J = 11.5 Hz, 2H）, 2.59 - 2.51（m, 2H）, 2.37（s, 3H）, 2.20（t, J = 11.4 Hz, 2H）, 1.89（d, J = 11.9 Hz, 2H）；LRMS（ES）m/z 565.2（M⁺ + H）。

【1140】

実施例165：化合物165の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-5-（ピリジン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1141】

【ステップ1】化合物165の合成

10

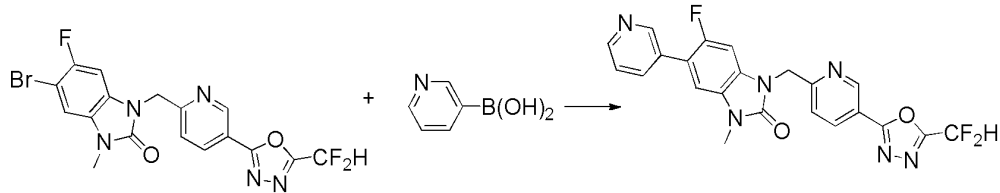
20

30

40

50

【化 3 6 6】



【1142】

化合物 147 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.220 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.032 g、0.264 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.143 g、0.440 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.007 g、7.4%) を褐色固体として得た。

【1143】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 453.3 (M⁺ + 1)。

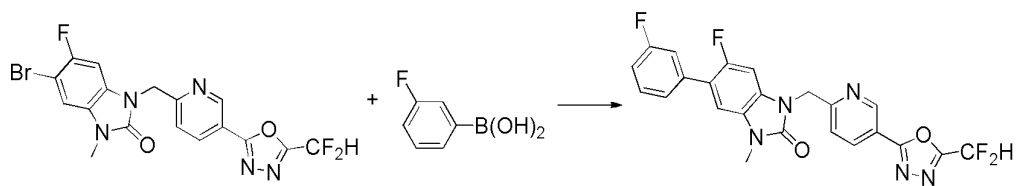
【1144】

実施例 166: 化合物 166 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1145】

[ステップ 1] 化合物 166 の合成

【化 3 6 7】



【1146】

化合物 147 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.220 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.037 g、0.264 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.143 g、0.440 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.007 g、7.4%) を褐色固体として得た。

フェロセン] パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.143 g、0.440 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 gカートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=50%→100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.018 g、17.4%) を褐色固体として得た。

【1147】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 6.80 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 470.1 (M⁺ + 1)。

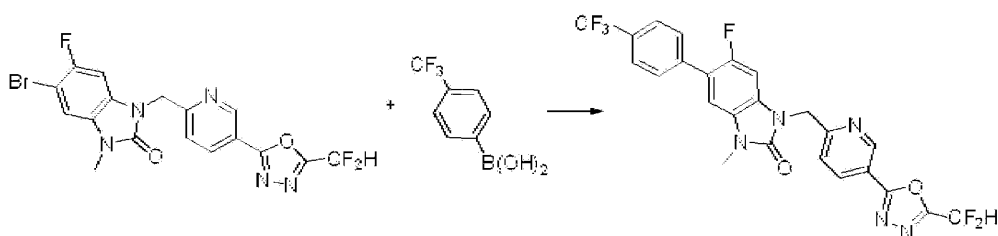
【1148】

実施例167: 化合物167の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1149】

[ステップ1] 化合物167の合成

【化368】



【1150】

化合物147のステップ4で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.220 mmol)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (0.050 g、0.264 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.143 g、0.440 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 gカートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=50%→100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.019 g、16.6%) を褐色固体として得た。

【1151】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2

Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.80 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 520.1 (M⁺ + 1)。

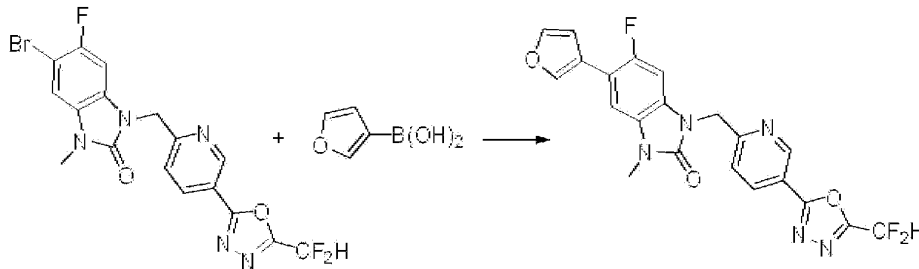
【1152】

実施例168：化合物168の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(フラン-3-イル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1153】

【ステップ1】化合物168の合成

【化369】



【1154】

化合物147のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.220mmol)、フラン-3-イルボロン酸(0.030g、0.264mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.007g、0.011mmol)、および炭酸セシウム(0.143g、0.440mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.7mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げ、反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；ヘキサン／エチルアセテート=50%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.033g、33.7%)を褐色固体として得た。

【1155】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.82 (m, 1H), 7.50 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.74 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 442.0 (M⁺ + 1)。

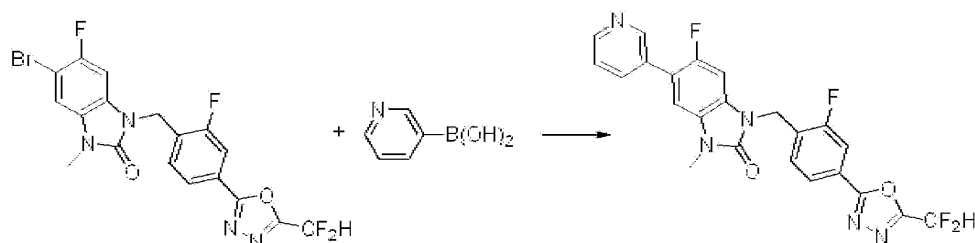
【1156】

実施例169：化合物169の合成、1-(4-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1157】

【ステップ1】化合物169の合成

【化 3 7 0】



【1 1 5 8】

化合物 1 4 8 のステップ 1 で製造された 5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.318 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.047 g、0.382 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.010 g、0.016 mmol)、および炭酸セシウム (0.207 g、0.637 mmol) を室温で 1, 4-ジオキサン (1.7 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100°C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィ法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.107 g、71.3%) を褐色固体として得た。

【1 1 5 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 6.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 469.8 (M⁺ + 1)。

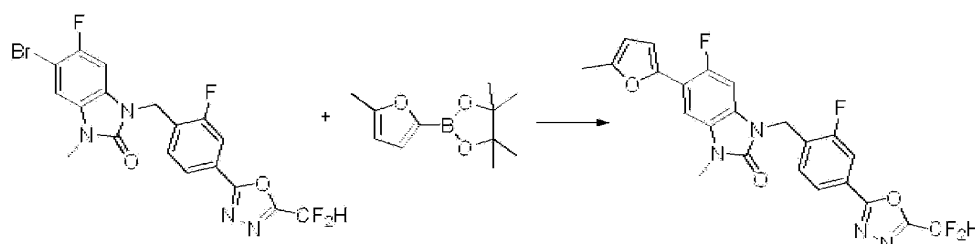
【1 1 6 0】

実施例 1 7 0: 化合物 1 7 0 の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 1 6 1】

【ステップ 1】化合物 1 7 0 の合成

【化 3 7 1】



【1 1 6 2】

化合物 1 4 8 のステップ 1 で製造された 5-ブromo-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フ

ルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.318mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.079g、0.382mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.010g、0.016mmol)、および炭酸セシウム(0.207g、0.637mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.7mL)/水(0.6mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=30%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.098g、65.3%)を白色固体として得た。

【1163】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 – 6.73 (m, 2H), 6.64

(t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.10 – 6.09 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.39 (d, J = 0.5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 473.2 (M⁺

+ 1)。

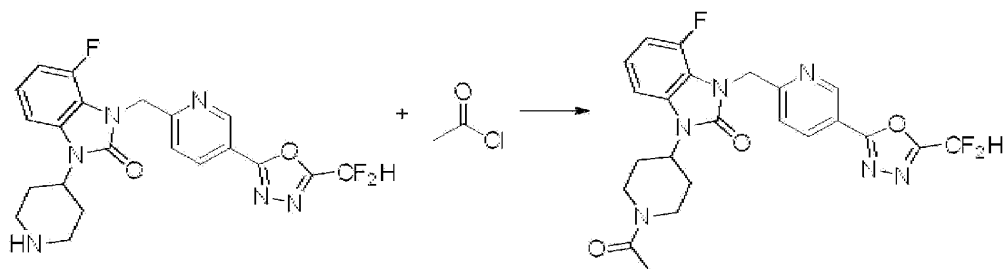
【1164】

実施例171:化合物171の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1165】

[ステップ1] 化合物171の合成

【化372】



【1166】

化合物76のステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.225mmol)、トリエチルアミン(0.063mL、0.450mmol)、および塩化アセチル(0.032mL、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.060g、54.8%)を黄色固体として得た。

【1167】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04 – 6.73 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 487.0 ($\text{M}^+ + 1$).

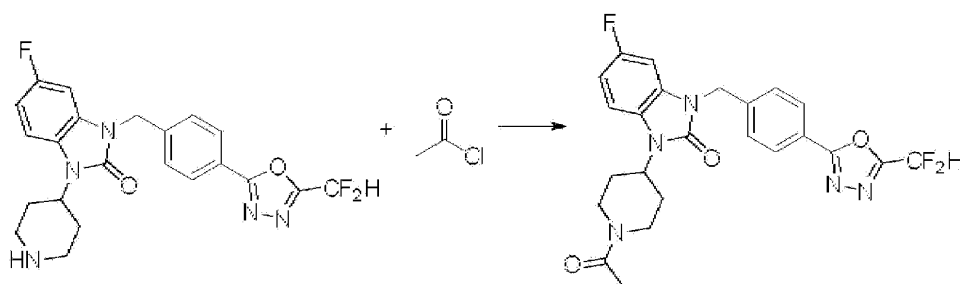
【1168】

実施例172：化合物172の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1169】

【ステップ1】化合物172の合成

【化373】



【1170】

化合物79のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.226 mmol)、トリエチルアミン (0.063 mL、0.451 mmol)、および塩化アセチル (0.032 mL、0.451 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.097 g、88.5%) を黄色固体として得た。

【1171】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 – 6.72 (m, 3H), 6.59 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.87 – 4.84 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 486.1 ($\text{M}^+ + 1$).

【1172】

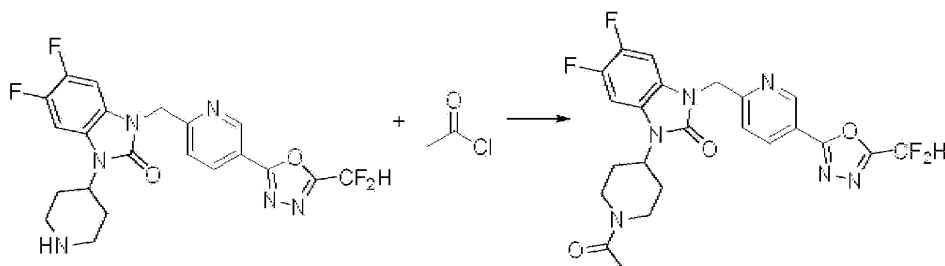
実施例173：化合物173の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピ

リジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1173】

【ステップ1】化合物173の合成

【化374】



10

【1174】

化合物83のステップ4で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.216mmol)、トリエチルアミン(0.060mL、0.433mmol)、および塩化アセチル(0.031mL、0.433mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.052g、48.0%)を白色固体として得た。

20

【1175】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.19 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 505.0 (M⁺ + 1)。

30

【1176】

実施例174:化合物174の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5,6-ジフルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

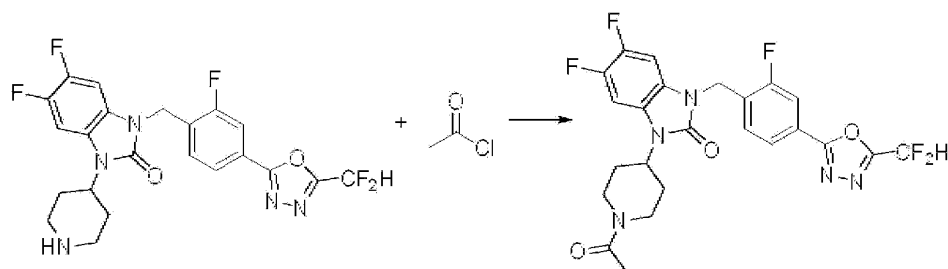
40

【1177】

【ステップ1】化合物174の合成

50

【化 3 7 5】



10

【1 1 7 8】

化合物 9 3 のステップ 2 で製造された 1 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 0 9 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 0 5 8 m L 、 0 . 4 1 7 m m o l) 、 および塩化アセチル (0 . 0 3 0 m L 、 0 . 4 1 7 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 9 9 g 、 9 1 . 1 %) を黄色固体として得た。

20

【1 1 7 9】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 8 5 - 7 . 8 1 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 7 7 (m , 3 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 4 . 8 7 - 4 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 1 (m , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 1 7 (m , 2 H) , 2 . 1 4 (s , 3 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 6 (m , 2 H) ; L R M S (E S) m / z 5 2 1 . 9 (M ⁺ + 1) 。

30

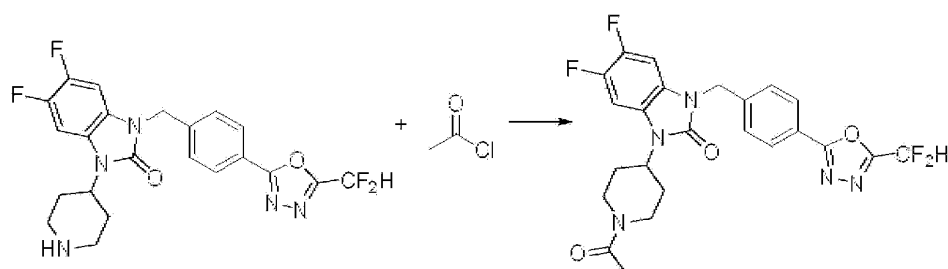
【1 1 8 0】

実施例 1 7 5 : 化合物 1 7 5 の合成、 1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【1 1 8 1】

【ステップ 1】化合物 1 7 5 の合成

【化 3 7 6】



40

【1 1 8 2】

化合物 9 5 のステップ 2 で製造された 1 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (ピペリジ

50

ン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、トリエチルアミン (0.060 mL、0.433 mmol)、および塩化アセチル (0.031 mL、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.079 g、72.4%) を白色固体として得た。

【 1 1 8 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 504.1 (M⁺ + 1).

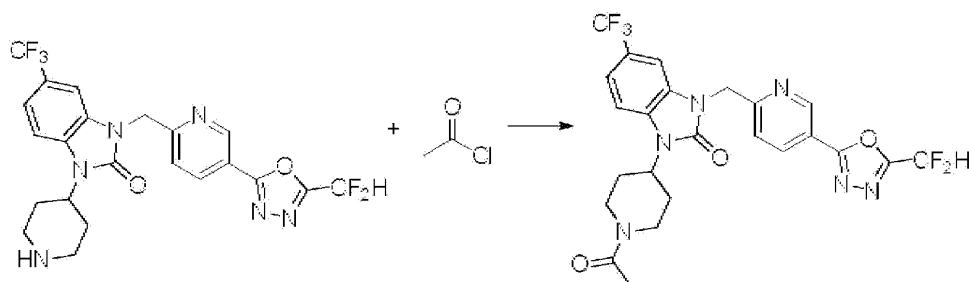
【 1 1 8 4 】

実施例 176：化合物 176 の合成、1-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-（トリフルオロメチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【 1 1 8 5 】

[ステップ1] 化合物176の合成

【化 3 7 7】



【 1 1 8 6 】

化合物 89 のステップ 5 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.202 mmol)、トリエチルアミン (0.056 mL、0.405 mmol)、および塩化アセチル (0.029 mL、0.405 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.083 g、76.1%) を白色固体として得た。

【 1 1 8 7 】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.89 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.68 (td, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 537.1 ($\text{M}^+ + 1$).

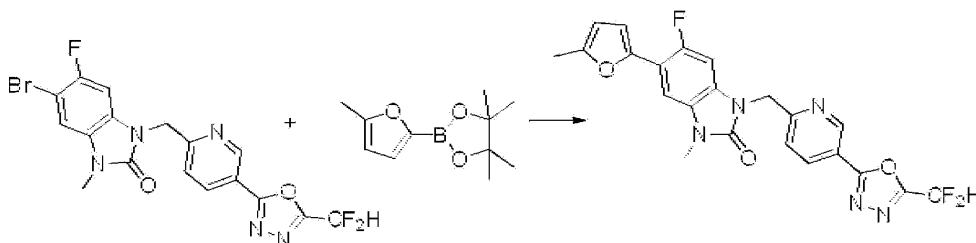
【1188】

実施例177：化合物177の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1189】

【ステップ1】化合物177の合成

【化378】



【1190】

化合物147のステップ4で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.264 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (0.066 g、0.317 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.013 mmol)、および炭酸セシウム (0.172 g、0.528 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100°Cで30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 30% → 100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.055 g、45.8%) を黄色固体として得た。

【1191】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.05 – 6.76 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.08 – 6.07 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); LRMS (ES)

m/z 457.1 ($M^+ + 1$)。

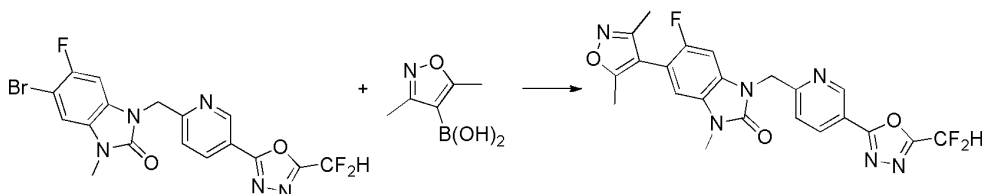
【1192】

実施例178：化合物178の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1193】

【ステップ1】化合物178の合成

【化379】



10

【1194】

化合物147のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.120 g、0.264 mmol)、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ボロン酸 (0.045 g、0.317 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.013 mmol)、および炭酸セシウム (0.172 g、0.528 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 30% → 100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.044 g、35.2%) を白色固体として得た。

20

30

【1195】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 471.2 ($M^+ + 1$)。

【1196】

実施例179：化合物179の合成、1-(4-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

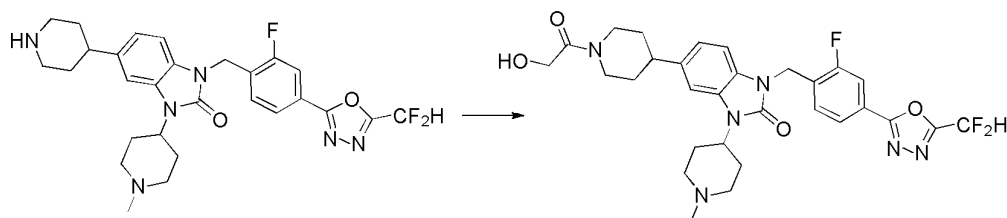
40

【1197】

【ステップ1】化合物179の合成

50

【化 3 8 0】



【1198】

化合物 156 のステップ 3 で製造された 1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -3- (1-メチルピペリジン-4-イル) -5- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.370 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸 (0.034 g、0.444 mmol)、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU、0.281 g、0.740 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.322 mL、1.850 mmol) を室温で N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.034 g、15.4%) を黄色オイルとして得た。

【1199】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.76 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.22 (q, J = 14.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 599.3 (M⁺ + H)。

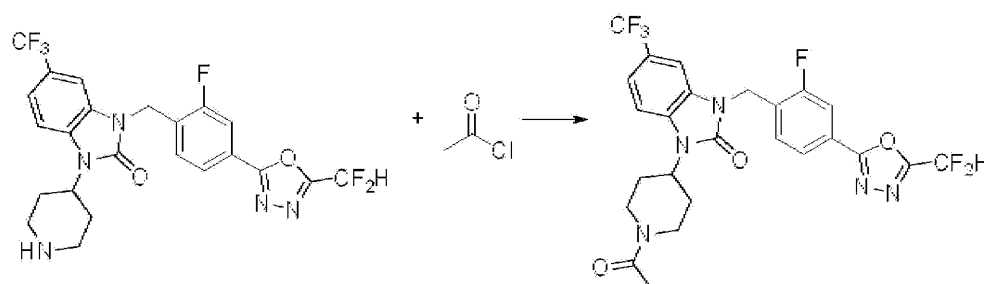
【1200】

実施例 180: 化合物 180 の合成、1- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -5- (トリフルオロメチル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

【1201】

[ステップ 1] 化合物 180 の合成

【化 3 8 1】



【1202】

化合物91のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.196mmol)、トリエチルアミン(0.055mL、0.391mmol)、および塩化アセチル(0.028mL、0.391mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.093g、85.8%)を白色固体として得た。

【1203】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.67 (td, J = 13.9, 3.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 554.2 (M⁺ + 1)。

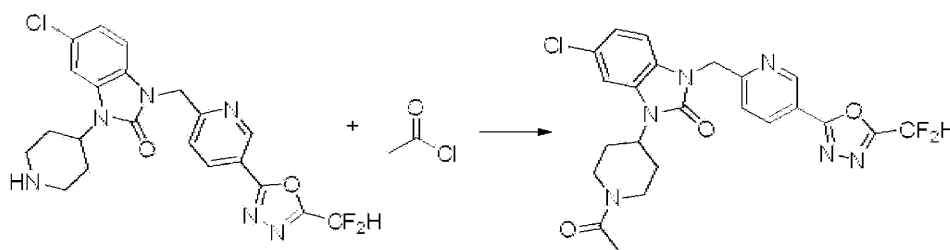
【1204】

実施例181: 化合物181の合成、3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1205】

[ステップ1] 化合物181の合成

【化382】



【1206】

化合物97のステップ5で製造された5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、トリエチルアミン(0.060mL、0.434mmol)、および塩化アセチル(0.031mL、0.434mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.081g、73.8%)

を黄色固体として得た。

【1207】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 5.22 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.86 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 503.1 (M^+ + 1)。

10

【1208】

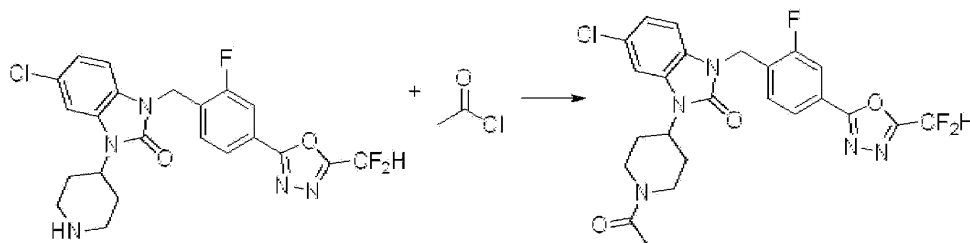
実施例182：化合物182の合成、3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1209】

【ステップ1】化合物182の合成

【化383】

20



【1210】

化合物101のステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.209mmol)、トリエチルアミン(0.058mL、0.419mmol)、および塩化アセチル(0.030mL、0.419mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.049g、44.6%)を白色固体として得た。

30

【1211】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.77 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.23 (td, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.39 – 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 520.1 (M^+ + 1)。

40

50

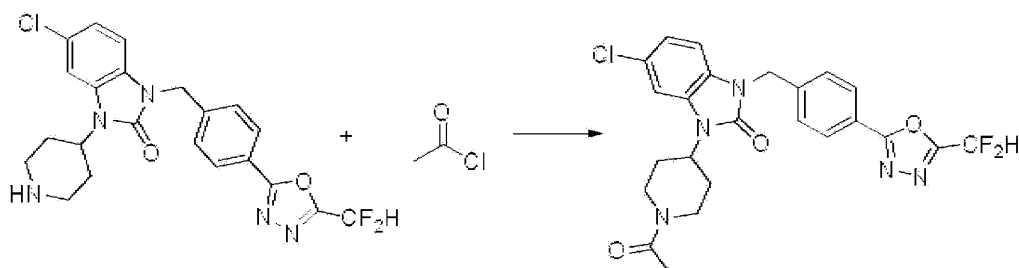
【1212】

実施例183：化合物183の合成、3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1213】

【ステップ1】化合物183の合成

【化384】



10

【1214】

化合物99のステップ2で製造された5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、トリエチルアミン(0.061mL、0.435mmol)、および塩化アセチル(0.031mL、0.435mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.084g、76.6%)を白色固体として得た。

20

【1215】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.90 – 4.86 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.23 (td, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96 – 1.88 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 502.2 (M⁺ + 1)。

30

【1216】

実施例184：化合物184の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

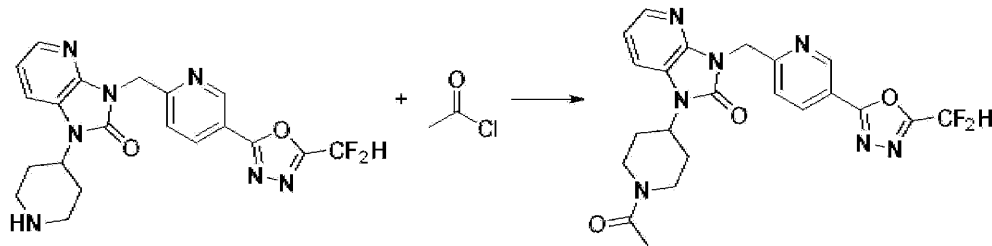
40

【1217】

【ステップ1】化合物184の合成

50

【化 3 8 5】



【1 2 1 8】

化合物 107 のステップ 2 で製造された 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (0.100 g、0.234 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL、0.468 mmol)、および塩化アセチル (0.033 mL、0.468 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.089 g、81.3%) を白色固体として得た。

【1 2 1 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.64 (td, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 471.4 (M⁺ + 2)。

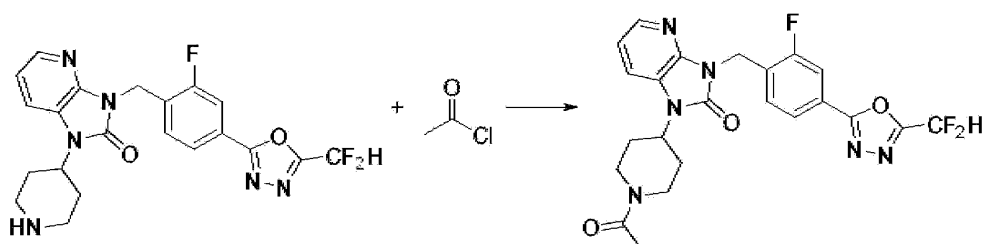
【1 2 2 0】

実施例 185: 化合物 185 の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【1 2 2 1】

【ステップ 1】化合物 185 の合成

【化 3 8 6】



10

20

30

40

50

【1 2 2 2】

化合物 101 のステップ 5 で製造された 3- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -1- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、トリエチルアミン (0.063 mL、0.450 mmol)、および塩化アセチル (0.032 mL、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.082 g、75.3%) を白色固体として得た。

【 1 2 2 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.64 (td, J = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 487.0 (M⁺ + 1).

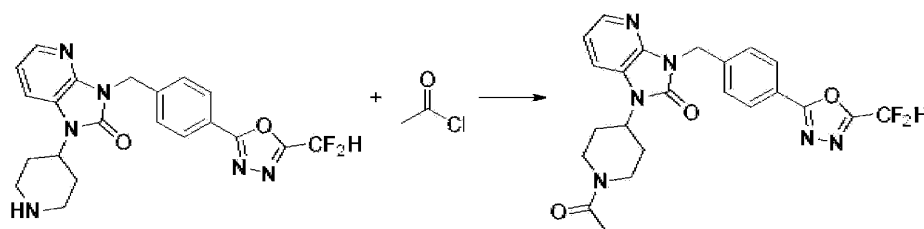
【 1 2 2 4 】

実施例 186：化合物 186 の合成、1-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【1 2 2 5】

〔ステップ1〕 化合物186の合成

【化 3 8 7】



【1 2 2 6】

化合物 105 のステップ 2 で製造された 3 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - オン (0 . 100 g 、 0 . 235 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 065 mL 、 0 . 469 mmol) 、 および塩化アセチル (0 . 033 mL 、 0 . 469 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 093 g 、 85 . 0 %) を白色固体として得た。

【 1 2 2 7 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.98 (m, 3 H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.81 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.62 (td, J = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 5H), 1.93 – 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 469.2 (M^+ + 1)。

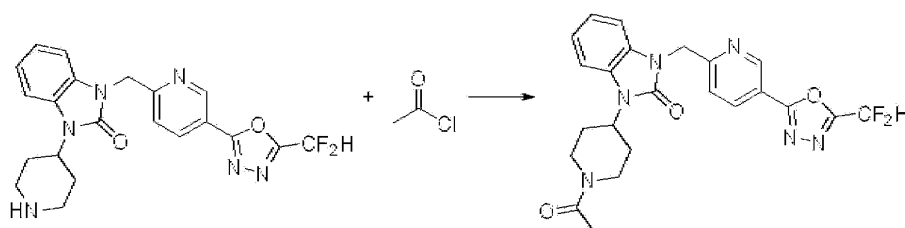
【1228】

実施例187：化合物187の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1229】

【ステップ1】化合物187の合成

【化388】



【1230】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-((ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン) (0.100 g、0.235 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL、0.469 mmol)、および塩化アセチル (0.033 mL、0.469 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.085 g、77.6%) を白色固体として得た。

【1231】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 – 6.78 (m, 5H), 5.24 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.65 (td, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 468.9 (M^+ + 1)。

【1232】

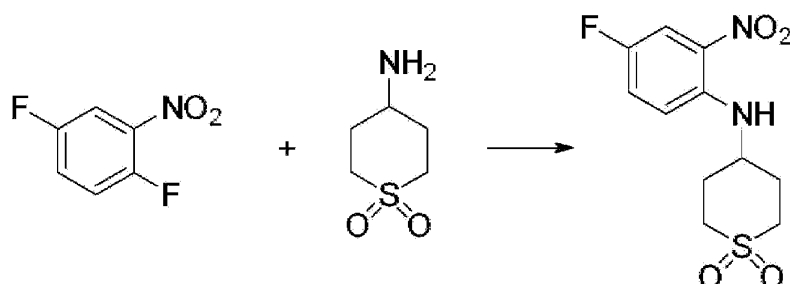
実施例188：化合物188の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒ

ドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1233】

【ステップ1】4-((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシドの合成

【化389】



10

【1234】

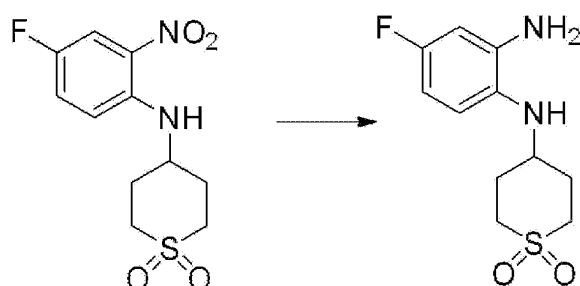
1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(0.500g、3.143mmol)、4-アミノテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(0.563g、3.771mmol)、炭酸カリウム(0.869g、6.286mmol)、およびヨウ化カリウム(0.052g、0.314mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=30%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.536g、59.2%)を黄色固体として得た。

20

【1235】

【ステップ2】4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシドの合成

【化390】



30

【1236】

ステップ1で製造された4-((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(0.536g、1.859mmol)および炭素化パラジウム(45.00%、0.044g、0.186mmol)を室温でエタノール(15mL)に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.477g、99.3%、褐色固体)。

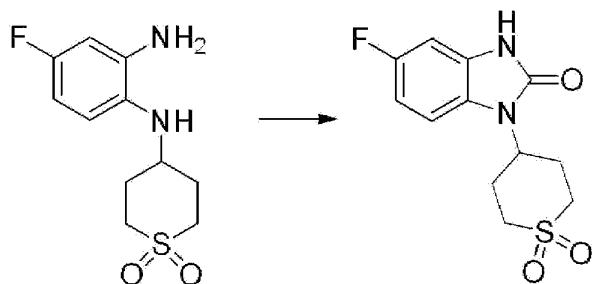
40

【1237】

【ステップ3】1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

50

【化 3 9 1】



10

【1 2 3 8】

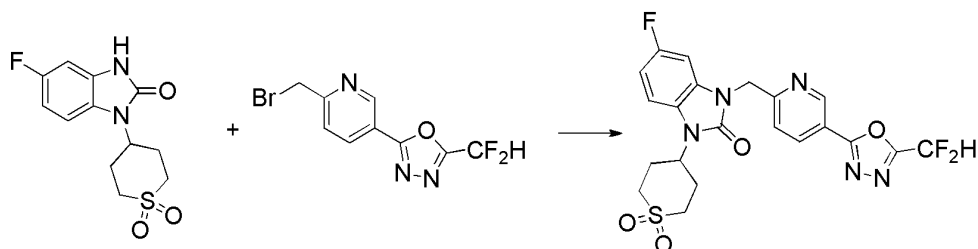
ステップ2で製造された4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(0.500g、1.936mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、0.408g、2.516mmol)、およびトリethylアミン(0.270mL、1.936mmol)を室温でテトラヒドロフラン(12mL)に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。析出された固体を濾過し乾燥して、表題化合物(0.383g、69.6%)を灰色固体として得た。

【1 2 3 9】

【ステップ4】化合物188の合成

20

【化 3 9 2】



【1 2 4 0】

30

ステップ3で製造された1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.126g、0.443mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.023g、0.576mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.141g、0.487mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→3%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.120g、54.9%)を黄色固体として得た。

40

【1 2 4 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 4H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 493.2 (M⁺ + 1)。

【1 2 4 2】

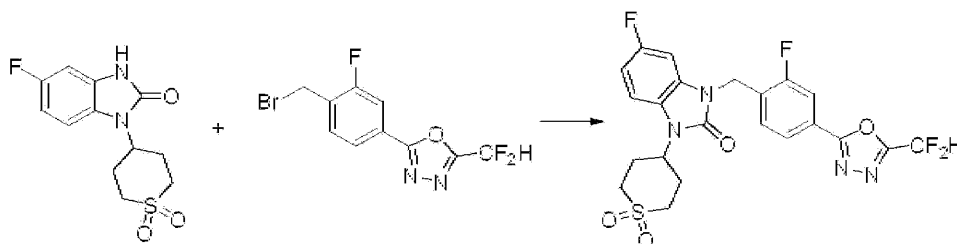
50

実施例 189：化合物 189 の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-1-（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1243】

【ステップ1】化合物 189 の合成

【化393】



10

【1244】

化合物 188 のステップ 3 で製造された 1-（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.126 g、0.443 mmol）を 0℃で N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00%、0.023 g、0.576 mmol）を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2-（4-（ブromoメチル）-3-フルオロフェニル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール（0.150 g、0.487 mmol）を添加し、室温で 3 時間さらに撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→3%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.132 g、58.3%）を白色固体として得た。

20

【1245】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.85 – 7.81（m, 2H），7.45（t, J = 7.7 Hz, 1H），7.14（dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H），7.03 – 6.73（m, 3H），5.12（s, 2H），4.73 – 4.65（m, 1H），3.31 – 3.15（m, 4H），3.06 – 2.94（m, 2H），2.23 – 2.19（m, 2H）；LRMS（ES）m/z 511.3（M⁺ + 1）。

30

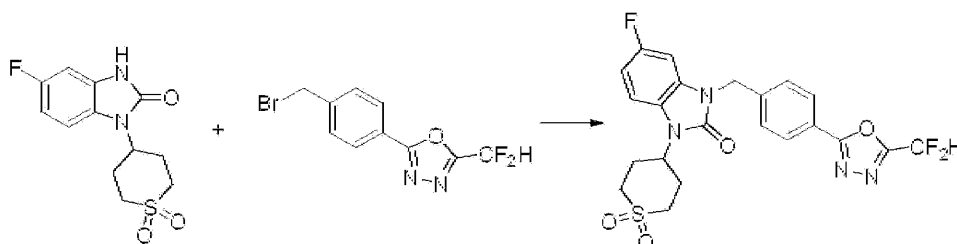
【1246】

実施例 190：化合物 190 の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-1-（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1247】

【ステップ1】化合物 190 の合成

【化394】



40

【1248】

50

化合物 188 のステップ 3 で製造された 1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.126 g、0.443 mmol) を 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.023 g、0.576 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2- (4- (ブロモメチル) フェニル)-5- (ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (0.141 g、0.487 mmol) を添加し、室温で 4 時間さらに攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→3%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.130 g、59.6%) を白色固体として得た。

【1249】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 494.1 (M⁺ + 1)。

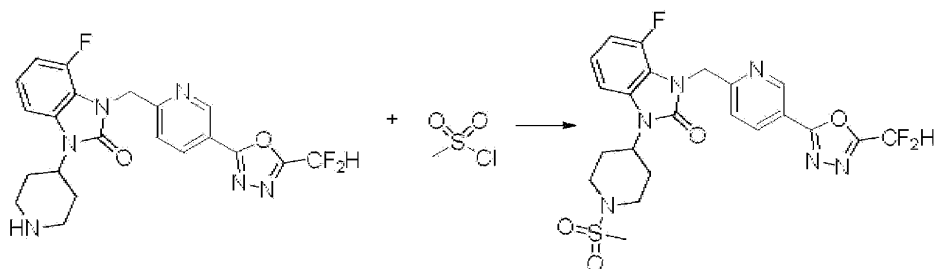
【1250】

実施例 191: 化合物 191 の合成、3- ((5- (5- (ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4-フルオロ-1- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

【1251】

【ステップ 1】 化合物 191 の合成

【化 395】



【1252】

化合物 76 のステップ 5 で製造された 3- ((5- (5- (ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4-フルオロ-1- (ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.225 mmol)、トリエチルアミン (0.063 mL、0.450 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.035 mL、0.450 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.079 g、67.5%) を白色固体として得た。

【1253】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.05 – 6.76 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 5H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 523.0 ($\text{M}^+ + 1$).

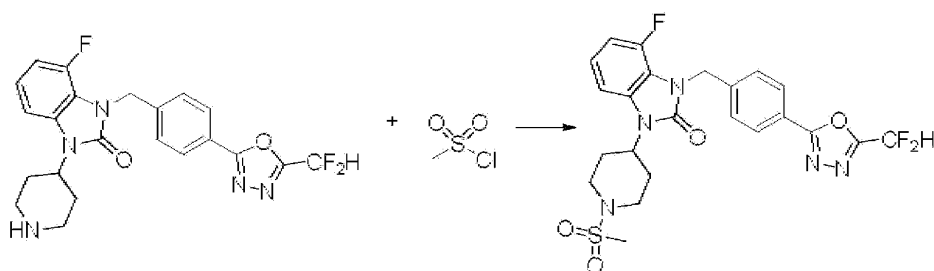
【1254】

実施例192：化合物192の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1255】

【ステップ1】化合物192の合成

【化396】



【1256】

化合物79のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100 g、0.226 mmol)、トリエチルアミン(0.063 mL、0.451 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(0.035 mL、0.451 mmol)を室温でジクロロメタン(2 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4 gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.087 g、74.1%)を白色固体として得た。

【1257】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 – 7.05 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 5H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 522.2 ($\text{M}^+ + 1$).

【1258】

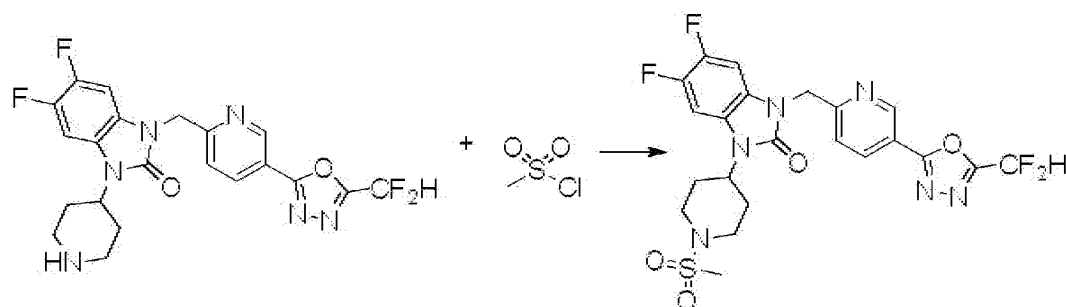
実施例193：化合物193の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2

H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

【1259】

【ステップ1】化合物193の合成

【化397】



10

【1260】

化合物83のステップ4で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5,6-ジフルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.216 mmol)、トリエチルアミン (0.060 mL、0.433 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.033 mL、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.073 g、62.6%) を薄い黄色固体として得た。

20

【1261】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.80 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 5H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 541.2 (M⁺ + 1)。

30

【1262】

実施例194：化合物194の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-5,6-ジフルオロ-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

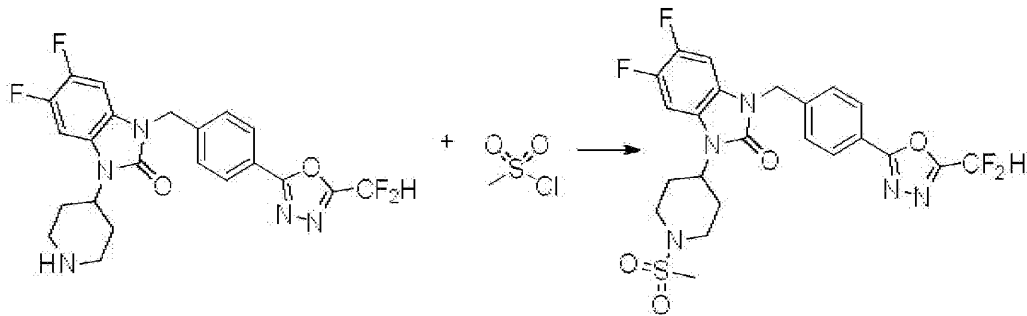
【1263】

【ステップ1】化合物194の合成

40

50

【化 3 9 8】



10

【1 2 6 4】

化合物 95 のステップ 2 で製造された 1- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -5, 6-ジフルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、トリエチルアミン (0.060 mL、0.433 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.034 mL、0.433 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.087 g、74.3%) を白色固体として得た。

20

【1 2 6 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 5H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 12.2, 2.5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 540.3 (M⁺ + 1)。

30

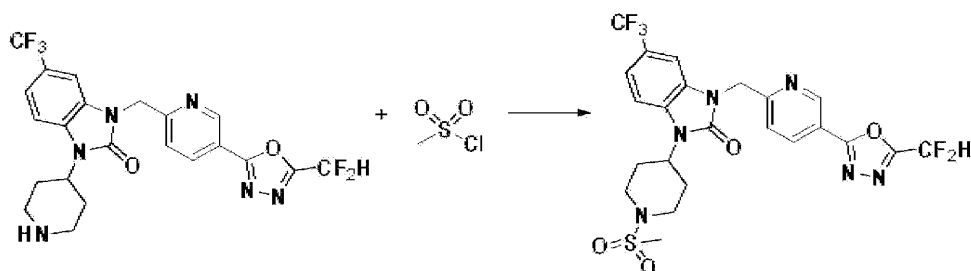
【1 2 6 6】

実施例 195: 化合物 195 の合成、3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -1- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン

【1 2 6 7】

【ステップ 1】 化合物 195 の合成

【化 3 9 9】



40

【1 2 6 8】

化合物 89 のステップ 5 で製造された 3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1,

50

3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.202mmol)、トリエチルアミン(0.056mL、0.405mmol)、およびメタンスルホンクロリド(0.031mL、0.405mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.074g、63.5%)を黄色固体として得た。

10

【1269】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 5H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 573.3 (M⁺ + 1)。

20

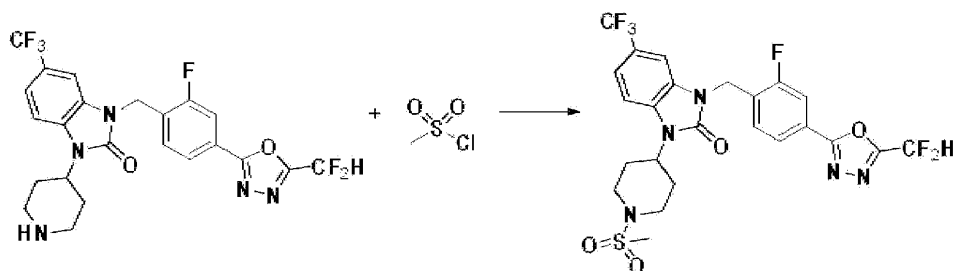
【1270】

実施例196: 化合物196の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1271】

[ステップ1] 化合物196の合成

【化400】



30

【1272】

化合物91のステップ2で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.196mmol)、トリエチルアミン(0.055mL、0.391mmol)、およびメタンスルホンクロリド(0.030mL、0.391mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.091g、78.8%)を白色固体として得た。

40

【1273】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 5H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 554.2 ($\text{M}^+ + 1$).

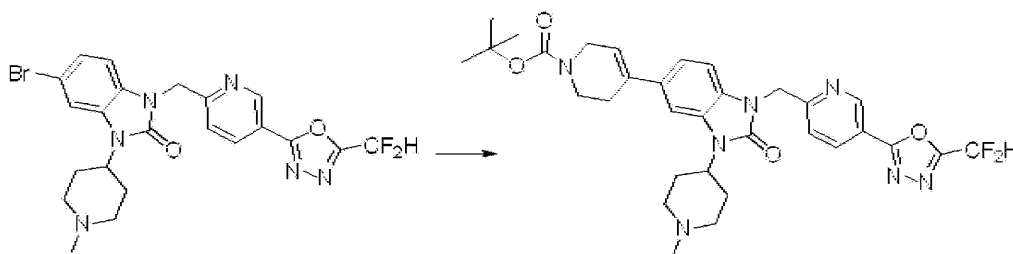
【1274】

実施例197：化合物197の合成、5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1275】

【ステップ1】tert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化401】



【1276】

化合物133のステップ6で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(1.000g、1.925mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.714g、2.311mmol)、[1,1'-ビス(ジーtert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、0.063g、0.096mmol)、および炭酸セシウム(1.882g、5.776mmol)を室温で1,4-ジオキサン(3mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、12gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.552g、46.1%)を橙色固体として得た。

【1277】

【ステップ2】tert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

10

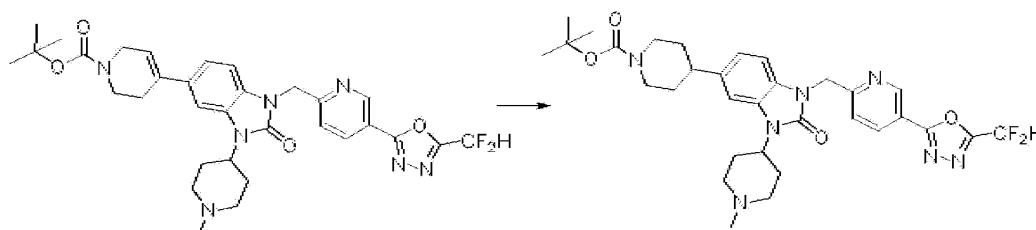
20

30

40

50

【化 4 0 2】



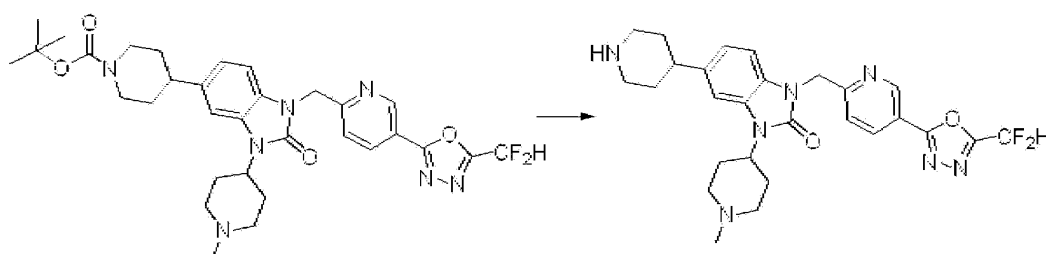
【1 2 7 8】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.621g、0.972mmol)をメタノール(20mL)に溶かし、H-cube(10%-Pd/C、2atm、40℃、0.5mL/min)を用いて反応を進行した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.476g、76.4%、黄色オイル)。

【1 2 7 9】

【ステップ3】1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 4 0 3】



【1 2 8 0】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-(1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.476g、0.743mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.284mL、3.715mmol)を室温でジクロロメタン(6mL)に溶かした溶液を同じ温度で6時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.374g、93.1%、橙色オイル)。

【1 2 8 1】

【ステップ4】化合物197の合成

10

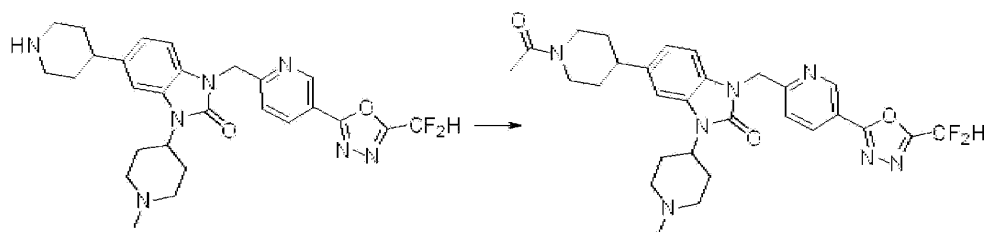
20

30

40

50

【化 4 0 4】



【1 2 8 2】

ステップ3で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン)(0.100g、0.191mmol)およびトリエチルアミン(0.053mL、0.382mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液に、塩化アセチル(0.022g、0.286mmol)を添加し、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.056g、51.8%)を黄色オイルとして得た。

【1 2 8 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 ~ 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.05 ~ 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.83 ~ 4.78 (m, 1H), 4.47 ~ 4.46 (m, 1H), 3.97 ~ 3.93 (m, 1H), 3.21 ~ 3.07 (m, 3H), 2.80 ~ 2.74 (m, 1H), 2.65 ~ 2.52 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 ~ 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 ~ 1.86 (m, 4H), 1.70 ~ 1.59 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 583.3 (M⁺ + H)。

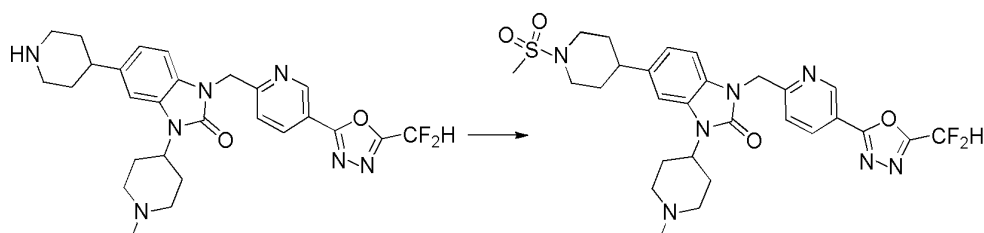
【1 2 8 4】

実施例198: 化合物198の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 2 8 5】

【ステップ1】 化合物198の合成

【化 4 0 5】



【1 2 8 6】

化合物197のステップ3で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1

、3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.191mmol)およびトリエチルアミン(0.053mL、0.382mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.022mL、0.286mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.039g、33.9%)を黄色オイルとして得た。

10

【1287】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 ~ 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.05 ~ 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 1H), 4.50 ~ 4.44 (m, 1H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.02 (brs, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 ~ 2.74 (m, 2H), 2.70 ~ 2.66 (m, 1H), 2.65 ~ 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.90 ~ 1.84 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 619.3 (M⁺ + H)。

20

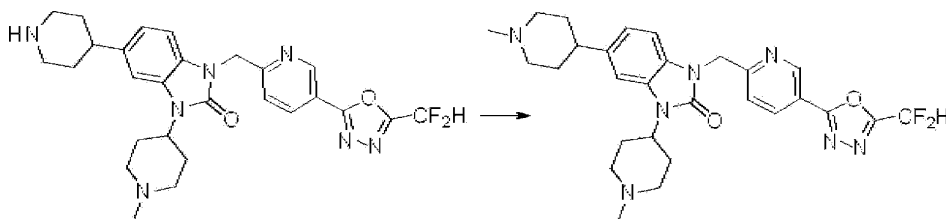
【1288】

実施例199:化合物199の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3,5-ビス(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1289】

【ステップ1】化合物199の合成

【化406】



30

【1290】

化合物197のステップ3で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.191mmol)およびホルムアルデヒド(37.00%、0.023g、0.286mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.081g、0.382mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.025g、24.3%)を黄色オイルとして得た。

40

50

【1291】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 – 9.29 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 – 6.81 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 4H), 2.57 – 2.47 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.87 – 1.83 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 538.4 (M^+ + H)。

10

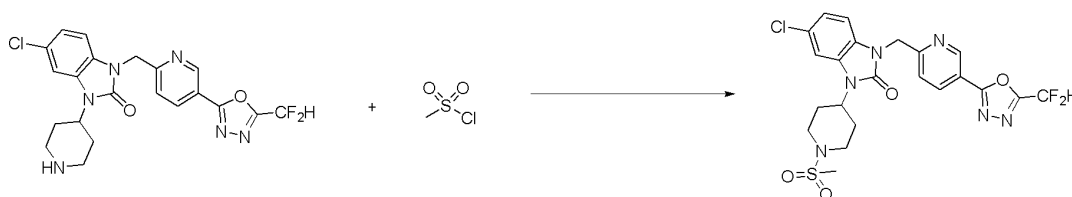
【1292】

実施例200：化合物200の合成、5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1293】

【ステップ1】化合物200の合成

【化407】



20

【1294】

化合物97のステップ5で製造された5-クロロ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.217mmol)、トリエチルアミン(0.060mL、0.434mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(0.034mL、0.434mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.086g、73.8%)を黄色固体として得た。

30

【1295】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 5H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 539.2

40

(M^+ + 1)。

【1296】

実施例201：化合物201の合成、5-クロロ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-3-(1

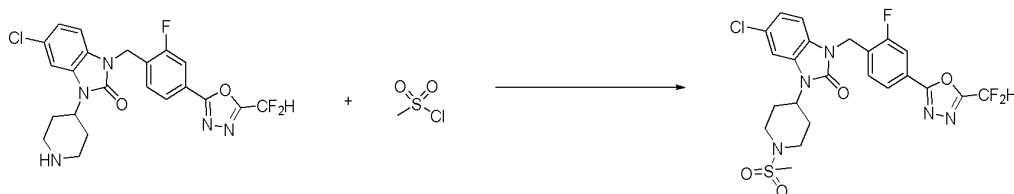
50

ー（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【１２９７】

【ステップ１】化合物２０１の合成

【化４０８】



10

【１２９８】

化合物１０１のステップ２で製造された５－クロロ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フルオロベンジル）－３－（ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．１００ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０５８ｍＬ、０．４１９ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニルクロリド（０．０３２ｍＬ、０．４１９ｍｍｏｌ）を室温でジクロロメタン（２ｍＬ）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、４ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０８６ｇ、７３．７％）を白色固体として得た。

20

【１２９９】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ ７．８２（d，J＝８．８ Hz，２H），７．４２（t，J＝７．５ Hz，１H），７．１８（d，J＝１．８ Hz，１H），７．０３－６．７８（m，３H），５．１５（s，２H），４．５０－４．４２（m，１H），４．０２（dd，J＝１０．２，２．０ Hz，２H），２．９０－２．８４（m，５H），２．５６－２．４６（m，２H），１．９６（dd，J＝１２．３，２．２ Hz，２H）；LRMS（ES）m/z ５５６．２（M⁺＋１）。

30

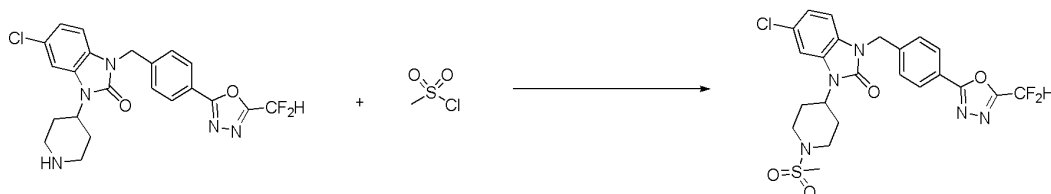
【１３００】

実施例２０２：化合物２０２の合成、５－クロロ－１－（４－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）－３－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【１３０１】

【ステップ１】化合物２０２の合成

【化４０９】



40

【１３０２】

化合物９９のステップ２で製造された５－クロロ－１－（４－（５－（ジフルオロメチ

50

ル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) - 3 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、トリエチルアミン (0.061 mL、0.435 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.034 mL、0.435 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、85.2%) を白色固体として得た。

10

【1303】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.74 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 5H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.96 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 538.1 (M⁺ + 1)。

【1304】

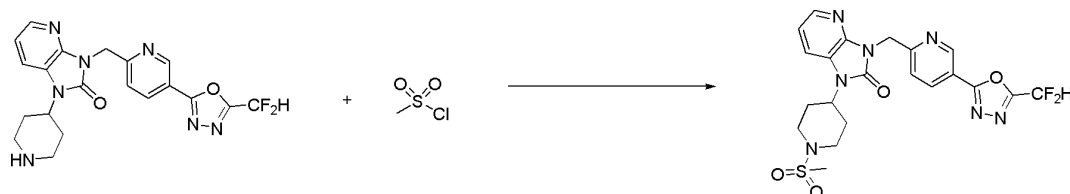
20

実施例203: 化合物203の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-オン

【1305】

【ステップ1】化合物203の合成

【化410】



30

【1306】

化合物107のステップ2で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-オン (0.100 g、0.234 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL、0.468 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.036 mL、0.468 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.041 g、34.8%) を白色固体として得た。

40

【1307】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.42

50

(m, 2H), 7.05 – 6.78 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 5H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 506.2 (M⁺ + 1)。

【1308】

実施例204：化合物204の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

10

【1309】

【ステップ1】化合物204の合成

【化411】



20

【1310】

化合物103のステップ5で製造された3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(0.100g、0.225mmol)、トリエチルアミン(0.063mL、0.450mmol)、およびメタンサルホニルクロリド(0.035mL、0.450mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.103g、87.3%)を白色固体として得た。

30

【1311】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.03 – 6.77 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 5H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 523.1 (M⁺ + 1)。

40

【1312】

実施例205：化合物205の合成、3-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【1313】

【ステップ1】化合物205の合成

50

【化 4 1 2】



【1 3 1 4】

化合物 105 のステップ 2 で製造された 3 - (4 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 5 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 0 6 5 mL 、 0 . 4 6 9 mmol) 、 およびメタンスルホニルクロリド (0 . 0 3 6 mL 、 0 . 4 6 9 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 6 6 g 、 5 5 . 9 %) を白色固体として得た。

【1 3 1 5】

¹H NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) δ 8 . 0 6 - 8 . 0 3 (m , 3 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 4 0 (dd , J = 7 . 9 , 1 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 7 6 (m , 2 H) , 5 . 2 2 (s , 2 H) , 4 . 5 9 - 4 . 5 1 (m , 1 H) , 4 . 0 1 (dd , J = 1 0 . 3 , 2 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 3 (m , 5 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 9 7 (dd , J = 1 2 . 3 , 2 . 3 Hz , 2 H) ; LRMS (ES) m / z 5 0 5 . 1 (M⁺ + 1) 。

【1 3 1 6】

実施例 206 : 化合物 206 の合成、 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【1 3 1 7】

【ステップ 1】 化合物 206 の合成

【化 4 1 3】



【1 3 1 8】

1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 5 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 0 6 5 mL 、 0 . 4 6 9 mmol) 、 およびメタンスルホニルクロリド (0 . 0 3 6 mL 、 0 . 4 6 9 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0 %→5 %）で精製および濃縮して、表題化合物（0.048 g、40.9 %）を白色固体として得た。

【1319】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.28（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 8.31（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.41（d, J = 23.8 Hz, 1H）, 7.22（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.12 – 6.79（m, 4H）, 5.28（s, 2H）, 4.59 – 4.51（m, 1H）, 4.03（dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 2H）, 2.92 – 2.85（m, 5H）, 2.62 – 2.52（m, 2H）, 1.98（dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 2H）；LRMS（ES） m/z 505.0（ M^+ + 1）。

10

【1320】

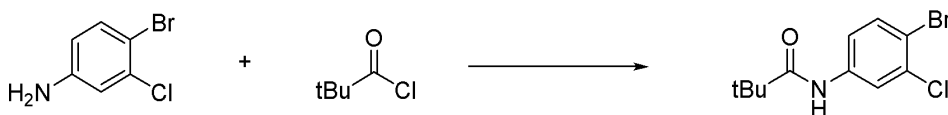
実施例207：化合物207の合成、N-（3-ベンジル-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピバルアミド

【1321】

20

【ステップ1】N-（4-ブロモ-3-クロロフェニル）ピバルアミドの合成

【化414】



【1322】

4-ブロモ-3-クロロアニリン（0.500 g、2.422 mmol）、トリエチルアミン（0.405 mL、2.906 mmol）、およびトリメチルアセチルクロリド（0.328 mL、2.664 mmol）を室温でジクロロメタン（5 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、24 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0 %→30 %）で精製および濃縮して、表題化合物（0.684 g、97.2 %）を白色固体として得た。

30

【1323】

【ステップ2】N-（3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピバルアミドの合成

【化415】



40

【1324】

ステップ1で製造されたN-（4-ブロモ-3-クロロフェニル）ピバルアミド（0.150 g、0.516 mmol）、1-ベンジル尿素（0.310 g、2.065 mmol）、Brett Phos Pd G3（0.023 g、0.026 mmol）、およびリン酸カリウム（0.263 g、1.239 mmol）を室温でtert-ブタノール（2 mL）に溶かした溶液を110℃で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶

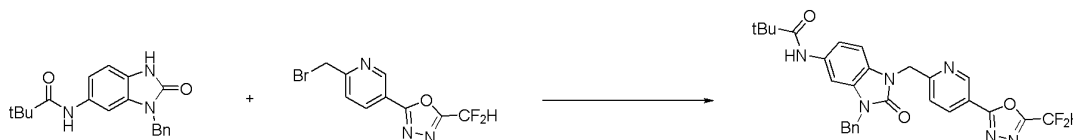
50

媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→30％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→5％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.110 g、65.9％）を黄色固体として得た。

【1325】

〔ステップ3〕化合物207の合成

【化416】



10

【1326】

ステップ2で製造されたN-（3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピバルアミド（0.110 g、0.340 mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00％、0.020 g、0.510 mmol）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物に2-（6-（ブロモメチル）ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール（0.109 g、0.374 mmol）を添加し、室温で3時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→30％）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→2％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.065 g、35.9％）を黄色固体として得た。

20

【1327】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.23（d, $J = 1.7$ Hz, 1H），8.26（dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H），7.55（d, $J = 1.8$ Hz, 1H），7.44（s, 1H），7.34 - 7.20（m, 6H），6.91 - 6.78（m, 3H），5.26（s, 2H），5.05（s, 2H），1.25（s, 9H）；LRMS（ES） m/z 533.1（ $\text{M}^+ + 1$ ）。

30

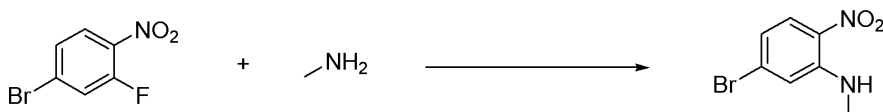
【1328】

実施例208：化合物208の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-3-メチル-5-（ピリジン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1329】

〔ステップ1〕5-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

【化417】



40

【1330】

4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン（5.000 g、22.727 mmol）、メタンアミン（0.777 g、25.000 mmol）、炭酸カリウム（6.282 g、45.455 mmol）、およびヨウ化カリウム（0.377 g、2.273 mmol）

50

ol) を室温でジクロロメタン (100 mL) に溶かした溶液を 80℃ で 18 時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物にヘキサン (20 mL) を入れて撹拌し、析出された固体を濾過し乾燥して、表題化合物 (4.760 g、90.6%) を黄色固体として得た。

【1331】

【ステップ2】 5-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化418】



10

【1332】

ステップ1で製造された5-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン (4.760 g、20.602 mmol) およびラネーニッケル (400 mg、10 wt%) を室温でメタノール (100 mL) に溶かした溶液を同じ温度で水素風船と共に 18 時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (4.000 g、96.6%、黒色液体)。

【1333】

【ステップ3】 6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化419】



20

【1334】

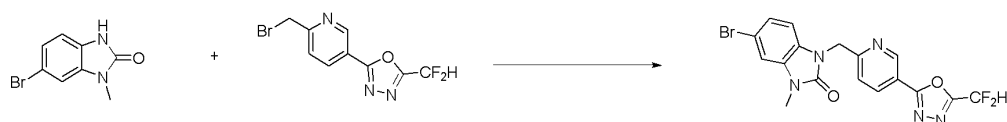
ステップ2で製造された5-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (4.000 g、19.894 mmol)、トリエチルアミン (2.773 mL、19.894 mmol)、および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、3.871 g、23.872 mmol) を室温でジクロロメタン (60 mL) に溶かした溶液を 18 時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (3.935 g、87.1%) を褐色固体として得た。

30

【1335】

【ステップ4】 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化420】



40

【1336】

ステップ3で製造された6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (1.930 g、8.500 mmol) を 0℃ で N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.510 g、12.750 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1

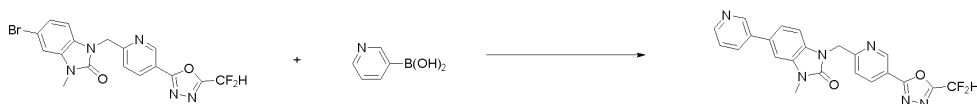
50

、3,4-オキサジアゾール(2.712 g、9.350 mmol)を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=20%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.060 g、55.6%)を薄い褐色固体として得た。

【1337】

【ステップ5】化合物208の合成

【化421】



10

【1338】

ステップ4で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.344 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.051 g、0.413 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム(0.224 g、0.688 mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.3 mL)/水(0.6 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.081 g、54.4%)を褐色固体として得た。

20

【1339】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 533.1 (M⁺ + 1)。

30

【1340】

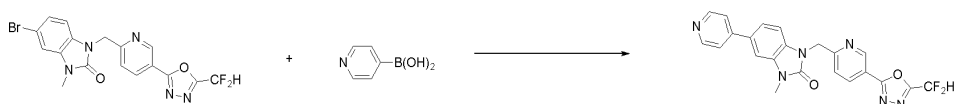
実施例209: 化合物209の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

【1341】

【ステップ1】化合物209の合成

【化422】



【1342】

50

化合物 208 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.344 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.051 g、0.413 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム (0.224 g、0.688 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.034 g、22.8%) を褐色固体として得た。

【1343】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 – 6.79 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 436.1 (M⁺ + 1)。

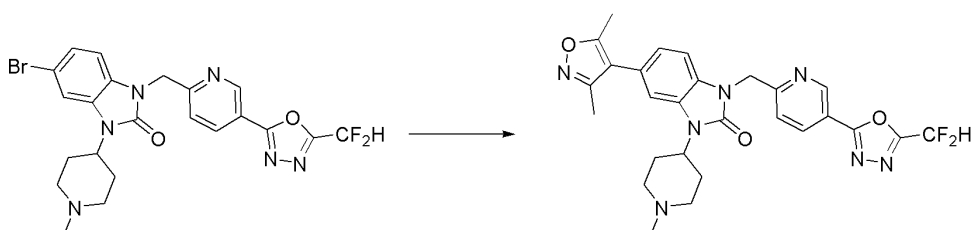
【1344】

実施例 210: 化合物 210 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1345】

【ステップ 1】 化合物 210 の合成

【化 423】



【1346】

5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.385 mmol)、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ボロン酸 (0.065 g、0.462 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.013 g、0.019 mmol)、および炭酸セシウム (0.376 g、1.155 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、48

・ 5 %) を褐色固体として得た。

【1347】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.50 – 4.51 (m, 1H), 3.08 – 3.09 (m, 2H), 2.55 – 2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.25 – 2.26 (m, 5H), 1.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 536.3 ($M^+ + 1$)。 10

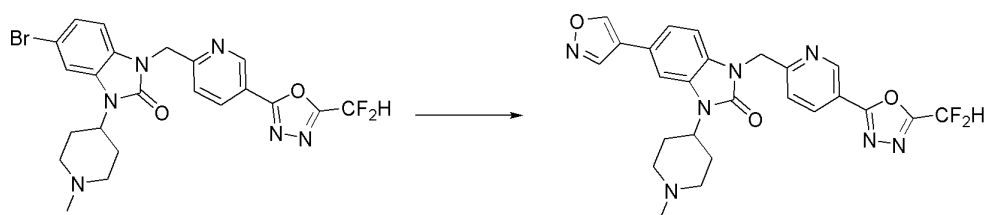
【1348】

実施例211：化合物211の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(イソオキサゾール-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1349】

【ステップ1】化合物211の合成

【化424】



【1350】

5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.385 mmol)、ベンゾフラン-2-イルボロン酸 (0.057 g、0.462 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0.013 g、0.019 mmol)、および炭酸セシウム (0.376 g、1.155 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.008 g、4.1%) を褐色オイルとして得た。 30

【1351】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 – 4.55 (m, 1H), 3.16 – 3.17 (m, 2H), 2.69 (brs, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 – 2.35 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 508.4 ($M^+ + 1$)。 40

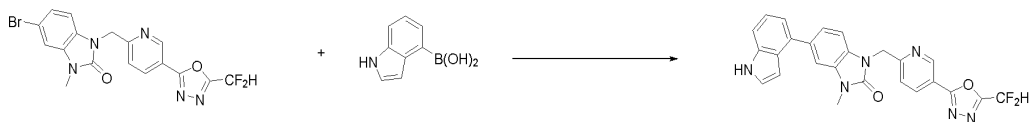
【1352】

実施例212：化合物212の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(1H-インドール-4-イル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1353】

【ステップ1】化合物212の合成

【化425】



10

【1354】

化合物208のステップ4で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.344mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸(0.066g、0.413mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011g、0.017mmol)、および炭酸セシウム(0.224g、0.688mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.3mL)/水(0.6mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.049g、30.2%)を褐色固体として得た。

20

【1355】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 473.3 (M⁺ + 1)。

30

【1356】

実施例213：化合物213の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

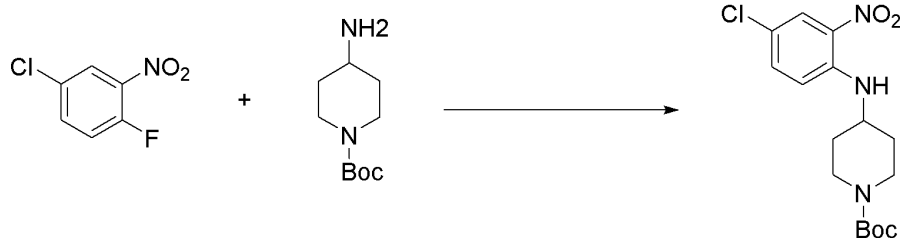
40

【1357】

【ステップ1】tert-ブチル4-((4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 4 2 6】



【1 3 5 8】

4-クロロ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.000 g、28.484 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (6.275 g、31.332 mmol)、炭酸カリウム (7.873 g、56.967 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.473 g、2.848 mmol) を室温で N,N-ジメチルホルムアミド (140 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水 (200 mL) を入れて撹拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (10.100 g、99.7%) を橙色固体として得た。

【1 3 5 9】

【ステップ 2】 tert-ブチル 4-((2-アミノ-4-クロロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 4 2 7】



【1 3 6 0】

ステップ 1 で製造された tert-ブチル 4-((4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (10.100 g、28.385 mmol) をラネーニッケル (1 g、10 wt%) と共に室温でメタノール (140 mL) に溶かした溶液を水素風船と共に同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (9.190 g、99.4%、黒色液体)。

【1 3 6 1】

【ステップ 3】 tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 4 2 8】



【1 3 6 2】

ステップ 2 で製造された tert-ブチル 4-((2-アミノ-4-クロロフェニル)

10

20

30

40

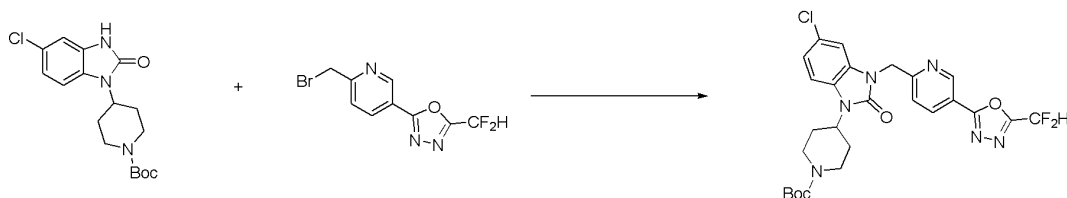
50

アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (9.190 g、28.204 mmol)、トリエチルアミン (3.931 mL、28.204 mmol)、および 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、5.488 g、33.845 mmol) を室温でジクロロメタン (80 mL) に溶かした溶液を 18 時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、80 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=30%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (5.660 g、57.0%) を赤色固体として得た。

【1363】

【ステップ4】 tert-ブチル 4-(5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化429】



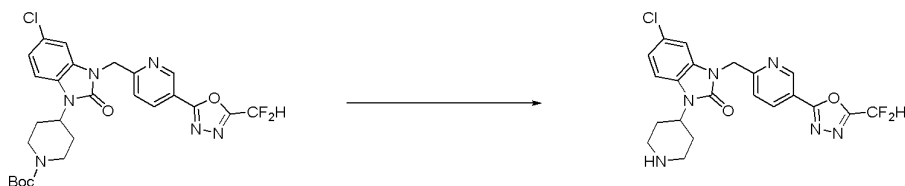
【1364】

ステップ3で製造された tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.000 g、8.527 mmol) を 0°C で N, N-ジメチルホルムアミド (45 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.512 g、12.790 mmol) を加え、同じ温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (2.721 g、9.380 mmol) を添加し、室温で 3 時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=30%→60%) で精製および濃縮して、表題化合物 (3.270 g、68.4%) を薄い黄色固体として得た。

【1365】

【ステップ5】 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化430】



【1366】

ステップ4で製造された tert-ブチル 4-(5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.270 g、5.829 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (4.464 mL、58.290 mmol) を室温でジクロロメタン (30 mL)

L) に溶かした溶液を同じ温度で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=80%→100%) で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.100 g、78.2%) を薄い黄色固体として得た。

【1367】

【ステップ6】化合物213の合成

【化431】



【1368】

ステップ5で製造された5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、ホルムアルデヒド (0.020 g、0.651 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.434 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.079 g、77.1%) を白色固体として得た。

【1369】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.00 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 11.8 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 477.2 (M⁺ + 1)。

【1370】

実施例214: 化合物214の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1371】

【ステップ1】化合物214の合成

10

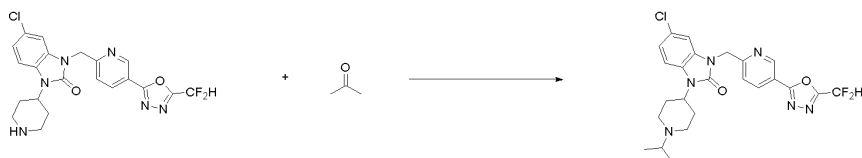
20

30

40

50

【化 4 3 2】



【1 3 7 2】

化合物 2 1 3 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、プロパン-2-オン (0.038 g、0.651 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.434 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.075 g、68.7%) を白色固体として得た。

【1 3 7 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 1.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 503.1 (M⁺ + 1)。

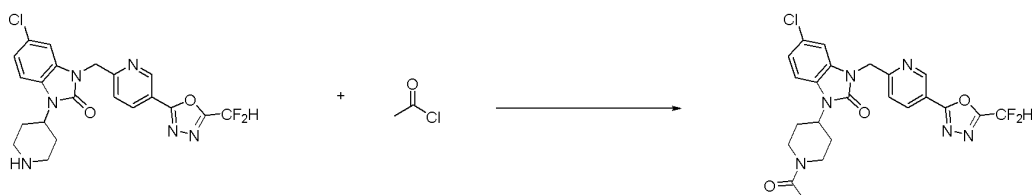
【1 3 7 4】

実施例 2 1 5: 化合物 2 1 5 の合成、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 3 7 5】

【ステップ 1】化合物 2 1 5 の合成

【化 4 3 3】



【1 3 7 6】

化合物 2 1 3 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、塩化アセチル (0.031 mL、0.434 mmol)、およびトリエチルアミン (0.060 mL、0.434 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混

合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.096 g、88.0%）を白色固体として得た。

【1377】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 3H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.87 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 503.1 (M^+ + 1)。

10

【1378】

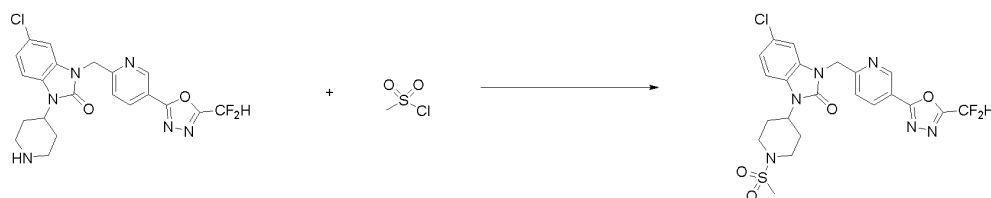
実施例216：化合物216の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

20

【1379】

【ステップ1】化合物216の合成

【化434】



30

【1380】

化合物213のステップ5で製造された5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.217 mmol）、メタンスルホンクロリド（0.034 mL、0.434 mmol）、およびトリエチルアミン（0.060 mL、0.434 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.079 g、67.6%）を白色固体として得た。

40

【1381】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 – 6.79 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.03 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.90 –

50

2.85 (m, 5H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 539.3 ($M^+ + 1$)。

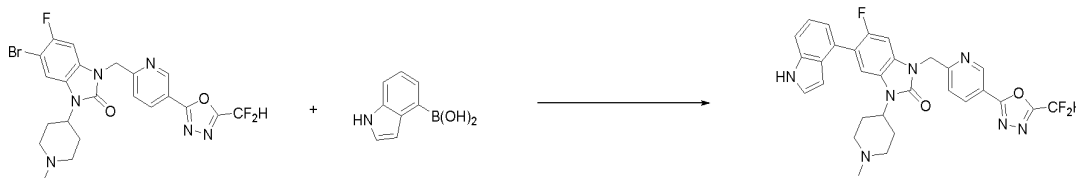
【1382】

実施例217：化合物217の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1383】

【ステップ1】化合物217の合成

【化435】



【1384】

化合物149のステップ3で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g, 0.279 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.054 g, 0.335 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g, 0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g, 0.558 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.026 g, 16.2%) を褐色固体として得た。

【1385】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 146.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 574.2 ($M^+ + 1$)。

【1386】

実施例218：化合物218の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

20

30

40

50

【1387】

[ステップ1] 化合物218の合成

【化436】



【1388】

化合物208のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.344mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.086g、0.413mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011g、0.017mmol)、および炭酸セシウム(0.224g、0.688mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.3mL)/水(0.6mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.073g、48.5%)を褐色固体として得た。

【1389】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.03 - 6.02 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.36 (d, J = 0.2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 437.9 (M⁺ + 1)。

【1390】

実施例219: 化合物219の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(チオフェン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1391】

[ステップ1] 化合物219の合成

【化437】



【1392】

化合物208のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.344mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(0.053g、0.41

3 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム(0.224 g、0.688 mmol)を室温で1, 4-ジオキサン(2.3 mL)/水(0.6 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.065 g、43.0%)を褐色固体として得た。

【1393】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.41 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 440.1 (M⁺ + 1)。

【1394】

実施例220: 化合物220の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1395】

【ステップ1】化合物220の合成

【化438】



【1396】

化合物208のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.344 mmol)、(4-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(0.083 g、0.413 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム(0.224 g、0.688 mmol)を室温で1, 4-ジオキサン(2.3 mL)/水(0.6 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.096 g、54.4%)を白色固体として得た。

【1397】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz,

1 H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 512.3 (M⁺ + 1)。

【1398】

実施例221：化合物221の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1399】

【ステップ1】化合物221の合成

【化439】



【1400】

化合物208のステップ4で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.344mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.080g、0.413mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011g、0.017mmol)、および炭酸セシウム(0.224g、0.688mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.3mL)/水(0.6mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.022g、15.1%)を褐色固体として得た。

【1401】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 424.3 (M⁺ + 1)。

【1402】

実施例222：化合物222の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1403】

【ステップ1】化合物222の合成

10

20

30

40

50

【化 4 4 0】



【1 4 0 4】

化合物 2 0 8 のステップ 4 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.344 mmol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸 (0.052 g、0.413 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム (0.224 g、0.688 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 2%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.018 g、11.8%) を褐色固体として得た。

【1 4 0 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.79 (m, 4H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 438.0 (M⁺ + 1)。

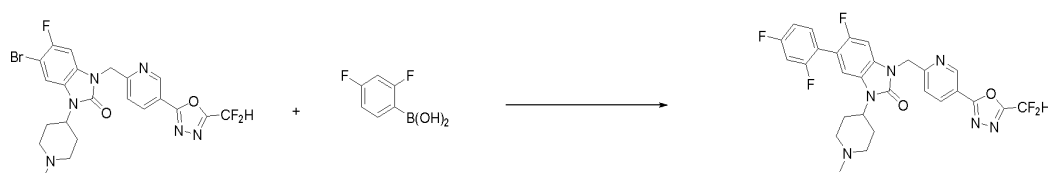
【1 4 0 6】

実施例 2 2 3: 化合物 2 2 3 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 4 0 7】

【ステップ 1】化合物 2 2 3 の合成

【化 4 4 1】



【1 4 0 8】

化合物 1 4 9 のステップ 3 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.279 mmol)、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (0.053 g、0.335 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g、0.558 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイク

口波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.042g、26.4%）を褐色固体として得た。

【1409】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.29（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.35（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.32 – 7.26（m, 1H）, 7.21（d, J = 5.8 Hz, 1H）, 7.05 – 6.79（m, 4H）, 5.26（s, 2H）, 4.47 – 4.39（m, 1H）, 3.01（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 2.49 – 2.38（m, 2H）, 2.33（s, 3H）, 2.16（t, J = 11.1 Hz, 2H）, 1.86（dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H）； LRMS（ES） m/z 571.1（M⁺ + 1）。

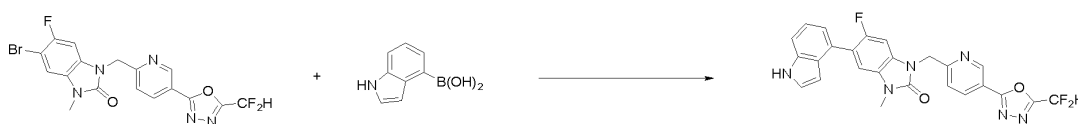
【1410】

実施例224：化合物224の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-5-（1H-インドール-4-イル）-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1411】

【ステップ1】化合物224の合成

【化442】



【1412】

化合物147のステップ4で製造された5-ブromo-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150g、0.330mmol）、（1H-インドール-4-イル）ボロン酸（0.064g、0.396mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリド（0.011g、0.017mmol）、および炭酸セシウム（0.215g、0.660mmol）を室温で1,4-ジオキサン（2.3mL）／水（0.6mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.054g、33.6%）を黄色固体として得た。

【1413】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.29（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.59（s, 1H）, 8.31（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.45（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.38（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.26 – 7.20（m, 2H）, 7.13（d, J = 6.1 Hz, 2H）, 6.92（t, J = 51.7 Hz, 1H）, 6.87（d, J = 9.4 Hz, 1H）, 6

. 4 4 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.46 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 491.3 (M⁺ + 1)。

【1414】

実施例225：化合物225の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1415】

【ステップ1】化合物225の合成

【化443】



【1416】

化合物147のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.330mmol)、(4-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(0.079g、0.396mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.011g、0.017mmol)、および炭酸セシウム(0.215g、0.660mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.3mL)/水(0.6mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.073g、41.5%)を黄色固体として得た。

【1417】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 110.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 530.3 (M⁺ + 1)。

【1418】

実施例226：化合物226の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1419】

【ステップ1】化合物226の合成

10

20

30

40

50

【化 4 4 4】



【1 4 2 0】

化合物 1 4 7 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.330 mmol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸 (0.050 g、0.396 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム (0.215 g、0.660 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100°C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 2%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.014 g、9.4%) を褐色固体として得た。

【1 4 2 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.78 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.48 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 456.22 (M⁺ + 1)。

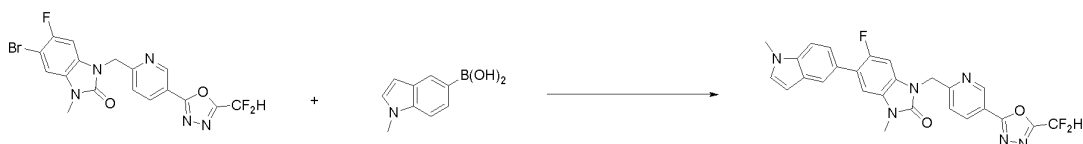
【1 4 2 2】

実施例 2 2 7: 化合物 2 2 7 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 4 2 3】

【ステップ 1】化合物 2 2 7 の合成

【化 4 4 5】



【1 4 2 4】

化合物 1 4 7 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.330 mmol)、(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ボロン酸 (0.069 g、0.396 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.011 g、0.017 mmol)、および炭酸セシウム (0.215 g、0.660 mmol) を室温で 1,4-ジ

オキサン（２．３ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して１００℃で３０分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、４ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→２％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０４７ｇ、２８．３％）を黄色固体として得た。

【１４２５】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃） δ ９．３０（d，J＝１．６ Hz，１H），８．３３（dd，J＝８．２，２．２ Hz，１H），７．７４（d，J＝１．１ Hz，１H），７．４５（d，J＝８．２ Hz，１H），７．３７（s，２H），７．０９－６．８０（m，４H），６．５２（d，J＝３．１ Hz，１H），５．２９（s，２H），３．８２（s，３H），３．５０（s，３H）；LRMS（ES）m/z ５０５．４（M⁺＋１）。

10

【１４２６】

実施例２２８：化合物２２８の合成、５－ブromo－６－クロロ－３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン

【１４２７】

20

【ステップ１】５－ブromo－６－クロロベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オンの合成

【化４４６】



【１４２８】

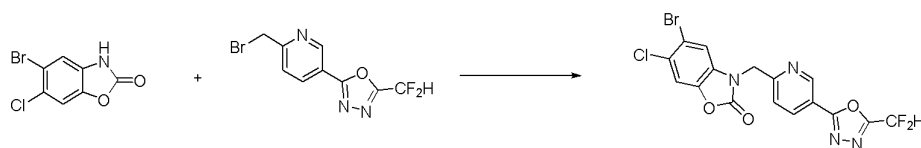
２－アミノ－４－ブromo－５－クロロフェノール（０．２００ｇ、０．８９９mmol）および１，１’－カルボニルジイミダゾール（CDI、０．２１９ｇ、１．３４８mmol）を室温でテトラヒドロフラン（１０mL）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、１２ｇカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝０％→３０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．１９０ｇ、８５．１％）を白色固体として得た。

30

【１４２９】

【ステップ２】化合物２２８の合成

【化４４７】



40

【１４３０】

ステップ１で製造された５－ブromo－６－クロロベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン（０．１９０ｇ、０．７６５mmol）を０℃でN，N－ジメチルホルムアミド（１０mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（６０．００％、０．０４６ｇ、１．１４７mmol）を加え、同じ温度で３０分間攪拌した。反応混合物に２－（６－（ブromoメチル）ピリジン－３－イル）－５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジア

50

ゾール (0.244 g、0.841 mmol) を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.253 g、72.3%) を白色固体として得た。

【1431】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 459.1 (M⁺ + 1)。

10

【1432】

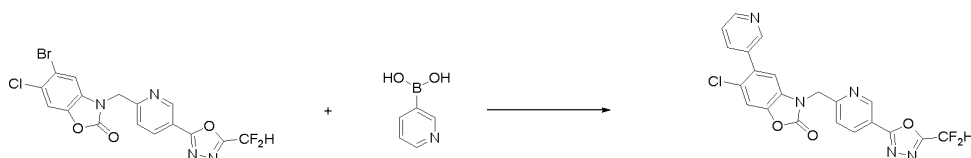
実施例229: 化合物229の合成、6-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1433】

【ステップ1】化合物229の合成

【化448】

20



【1434】

5-ブromo-6-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.200 g、0.437 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.054 g、0.437 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.028 g、0.044 mmol)、および炭酸セシウム (0.214 g、0.656 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) / 水 (3 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100°Cで20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 0% → 70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、50.2%) を白色固体として得た。

30

【1435】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 ~ 7.74 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 ~ 7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.23 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 456.3 (M⁺ + 1)。

40

50

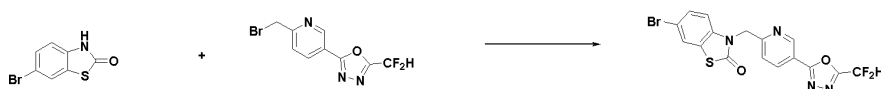
【1436】

実施例230：化合物230の合成、6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【1437】

【ステップ1】化合物230の合成

【化449】



10

【1438】

6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.300g、1.304mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.078g、1.956mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.378g、1.304mmol)を添加し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.309g、54.0%)を黄色固体として得た。

20

【1439】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.34 (s, 2H)。

30

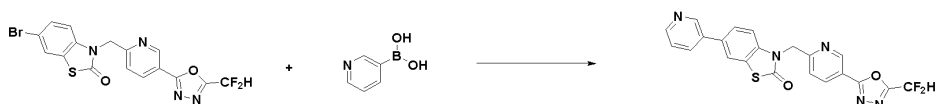
【1440】

実施例231：化合物231の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【1441】

【ステップ1】化合物231の合成

【化450】



40

【1442】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.170g、0.387mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.062g、0.503mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.025g、0.039mmol)、および炭酸セシウム(0.189g、0.581mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)／水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で25時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して

50

得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.110 g、65.0%）を白色固体として得た。

【1443】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 ~ 8.60 (m, 1H), 8.39 (dd, $J = 9.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.85 ~ 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.46 (m, 2H), 7.45 ~ 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.42 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 438.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

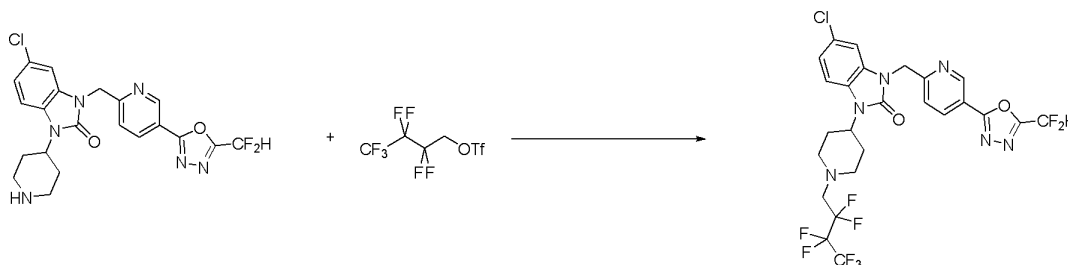
【1444】

実施例 232：化合物 232 の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1445】

【ステップ1】化合物 232 の合成

【化451】



【1446】

化合物 213 のステップ5で製造された5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.217 mmol）、炭酸カリウム（0.060 g、0.434 mmol）、および2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチルトリフルオロメタンスルホネート（0.079 g、0.239 mmol）を室温でアセトニトリル（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.051 g、36.5%）を白色固体として得た。

【1447】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.61 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.82

(dd, $J = 11.9, 2.2 \text{ Hz}$, 2H); LRMS (ES) m/z 644.9 ($M^+ + 1$).

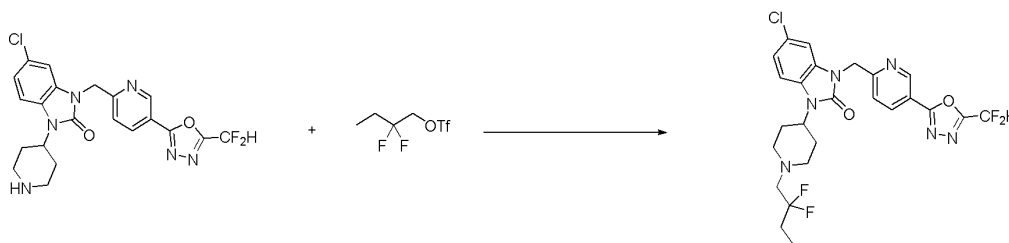
【1448】

実施例233：化合物233の合成、5-クロロ-1-(1-(2,2-ジフルオロブチル)ピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1449】

【ステップ1】化合物233の合成

【化452】



【1450】

化合物213のステップ5で製造された5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2-ジフルオロブチルトリフルオロメタンスルホネート(0.100g、0.217mmol)、炭酸カリウム(0.060g、0.434mmol)、および2,2-ジフルオロブチルトリフルオロメタンスルホネート(0.058g、0.239mmol)を室温でアセトニトリル(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.079g、65.7%)を白色固体として得た。

【1451】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 – 6.79 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 4H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.81 – 1.80 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H); LRMS (ES) m/z 552.9 ($M^+ + 1$).

【1452】

実施例234：化合物234の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2-ジフルオロブチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1453】

【ステップ1】化合物234の合成

10

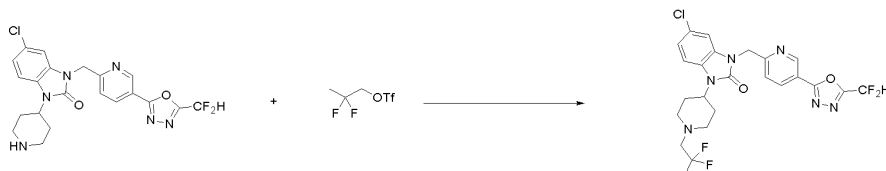
20

30

40

50

【化 4 5 3】



【1 4 5 4】

化合物 2 1 3 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、炭酸カリウム (0.060 g、0.434 mmol)、および 2,2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート (0.054 g、0.239 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.082 g、70.2%) を白色固体として得た。

【1 4 5 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.73 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.67 (t, J = 18.7 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 540.9 (M⁺ + 1)。

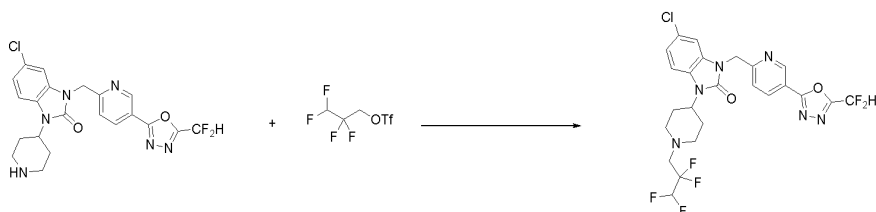
【1 4 5 6】

実施例 2 3 5: 化合物 2 3 5 の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 4 5 7】

【ステップ 1】化合物 2 3 5 の合成

【化 4 5 4】



【1 4 5 8】

化合物 2 1 3 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、炭酸カリウム (0.060 g、0.434 mmol)、および 2,2,3,3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンス

ルホネート (0.063 g、0.239 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.101 g、80.6%) を白色固体として得た。

【1459】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 4H), 6.20 – 5.90 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 4H), 1.82 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 576.9 (M⁺ + 1)。

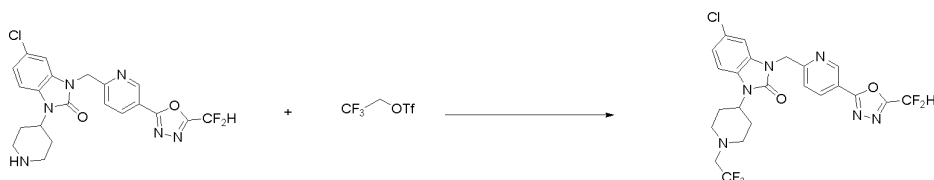
【1460】

実施例236: 化合物236の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1461】

【ステップ1】 化合物236の合成

【化455】



【1462】

化合物213のステップ5で製造された5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、炭酸カリウム (0.060 g、0.434 mmol)、および2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.055 g、0.239 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.087 g、73.8%) を白色固体として得た。

【1463】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.50 – 2.

40 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 545.2 (M⁺ + 1)。

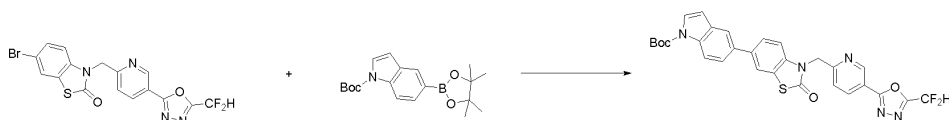
【1464】

実施例237：化合物237の合成、tert-ブチル5-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1465】

【ステップ1】化合物237の合成

【化456】



【1466】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.150g、0.342mmol)、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(0.141g、0.410mmol)、[1,1'-ビス(tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.022g、0.034mmol)、および炭酸セシウム(0.167g、0.512mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.013g、6.6%)を白色固体として得た。

【1467】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 ~ 7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 ~ 7.48 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.62 (dd, J = 3.7, 0.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 1.70 (s, 9H)。

【1468】

実施例238：化合物238の合成、tert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1469】

【ステップ1】化合物238の合成

10

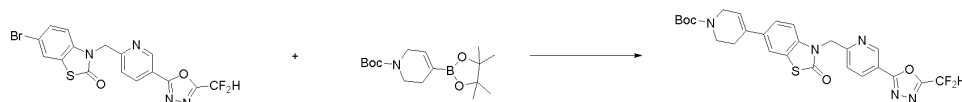
20

30

40

50

【化 4 5 7】



【1 4 7 0】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.700g、1.594mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.591g、1.912mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.104g、0.159mmol)、および炭酸セシウム(0.779g、2.391mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.442g、51.2%)を白色発泡固体として得た。

【1 4 7 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 ~ 9.30 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 ~ 7.44 (m, 2H), 7.28 ~ 7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.05 ~ 4.00 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 ~ 2.49 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【1 4 7 2】

実施例239: 化合物239の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 4 7 3】

【ステップ1】5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 4 5 8】



【1 4 7 4】

化合物149のステップ1で製造されたtert-ブチル4-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[

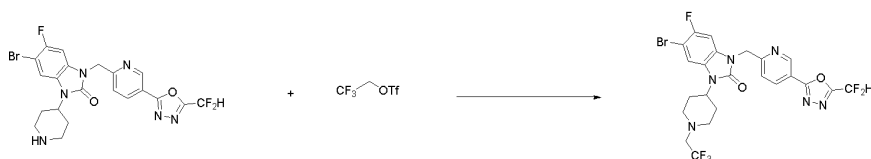
d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.750 g、4.411 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (3.378 mL、44.111 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセート/ヘキサン=50%→100%) で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.100 g、91.0%) を褐色固体として得た。

10

【1475】

[ステップ2] 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化459】



20

【1476】

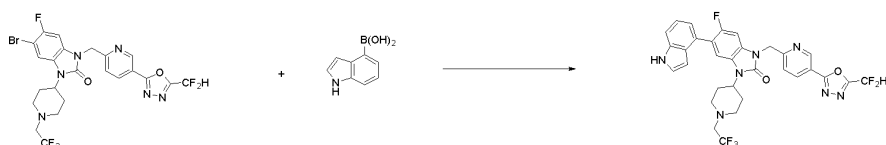
ステップ1で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.400 g、0.764 mmol)、炭酸カリウム (0.211 g、1.529 mmol)、および2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.177 g、0.764 mmol) を室温でアセトニトリル (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→2%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.380 g、82.1%) を黄色固体として得た。

30

【1477】

[ステップ3] 化合物239の合成

【化460】



40

【1478】

ステップ2で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.248 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.048 g、0.297 mmol)、炭酸セシウム (0.161 g、0.496 mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.01

50

2 mmol) を室温で 1, 4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.045 g、28.3%) を黄色固体として得た。

【1479】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.61 – 2.43 (m, 4H), 1.86 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 642.0 (M⁺ + 1)。

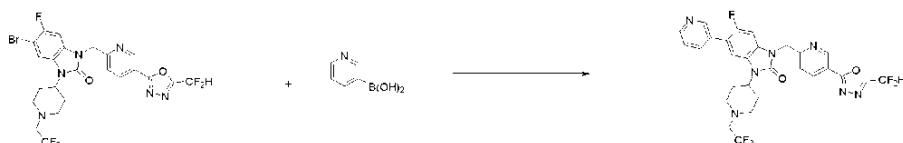
【1480】

実施例 240: 化合物 240 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(ピリジン-3-イル)-3-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1481】

【ステップ 1】化合物 240 の合成

【化 461】



【1482】

化合物 239 のステップ 2 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.248 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.037 g、0.297 mmol)、炭酸セシウム (0.161 g、0.496 mmol)、および [1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol) を室温で 1, 4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.123 g、82.0%) を褐色固体として得た。

【1483】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (dd, J =

2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.24 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 604.1 (M⁺ + 1)。

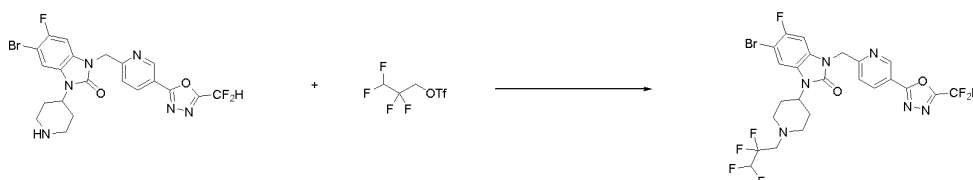
【1484】

実施例241：化合物241の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1485】

【ステップ1】5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化462】



【1486】

化合物239のステップ1で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.400g、0.764mmol)、炭酸カリウム(0.211g、1.529mmol)、および2,2,3,3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート(0.202g、0.764mmol)を室温でアセトニトリル(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→2%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.350g、71.8%)を黄色固体として得た。

【1487】

【ステップ2】化合物241の合成

10

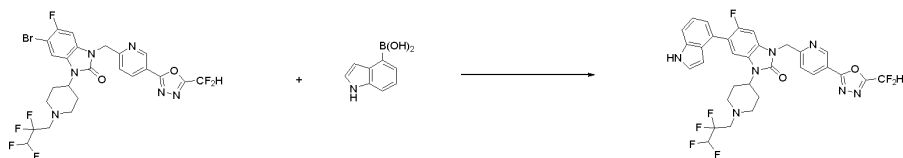
20

30

40

50

【化 4 6 3】



【1 4 8 8】

ステップ1で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150 g、0.235 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸(0.045 g、0.282 mmol)、炭酸セシウム(0.153 g、0.471 mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008 g、0.012 mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.1 mL)/水(0.7 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.112 g、70.3%)を褐色固体として得た。

【1 4 8 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 2H), 6.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.13 - 5.84 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 1.86 - 1.85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 673.9 (M⁺ + 1)。

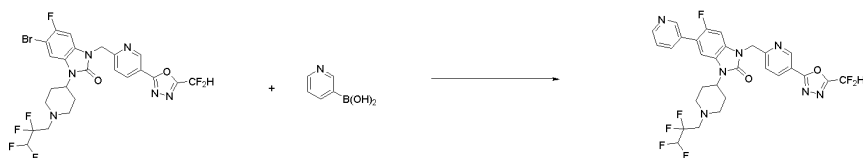
【1 4 9 0】

実施例242：化合物242の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(ピリジン-3-イル)-3-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 4 9 1】

【ステップ1】化合物242の合成

【化 4 6 4】



【1 4 9 2】

10

20

30

40

50

化合物 241 のステップ 1 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.235 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.035 g、0.282 mmol)、炭酸セシウム (0.153 g、0.471 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.012 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.095 g、63.3%) を褐色固体として得た。

【1493】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.16 - 5.86 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 1.84 (d, J = 9.8 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 636.2 (M⁺ + 1)。

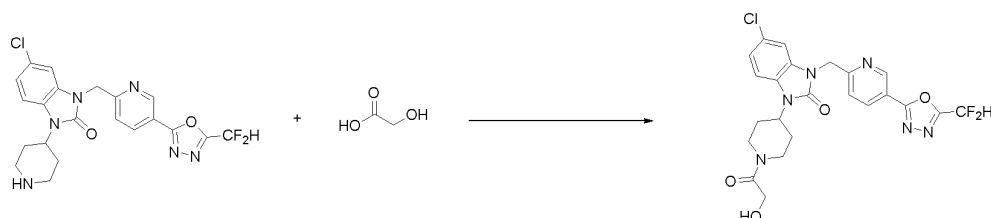
【1494】

実施例 243: 化合物 243 の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1495】

【ステップ 1】化合物 243 の合成

【化 465】



【1496】

化合物 213 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.217 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸 (0.018 g、0.239 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC、0.067 g、0.434 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール (HOBt、0.059 g、0.434 mmol)、およびト

リエチルアミン (0.091 mL、0.651 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.084 g、74.4%) を白色固体として得た。

【1497】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 3H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.83 – 4.82 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.21 (q, J = 13.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.81 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.1 Hz, 2H); L RMS (ES) m/z 519.4 (M⁺ + 1)。

【1498】

実施例244: 化合物244の合成、メチル6-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【1499】

[ステップ1] 1-(tert-ブチル)2-メチル6-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレートの合成

【化466】



【1500】

化合物208のステップ4で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.458 mmol)、1-(tert-ブチル)2-メチル6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート (0.221 g、0.550 mmol)、炭酸セシウム (0.299 g、0.917 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.015 g、0.023 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (2.1 mL)/水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.150 g、50.4%) を褐色固体として得た。

【1501】

[ステップ2] 化合物244の合成

Chemical reaction scheme showing the conversion of a Boc-protected intermediate to a deprotected intermediate. The starting material is a complex molecule with a Boc group on an indole ring. The reaction arrow points to the product, where the Boc group has been removed, replaced by a hydrogen atom on the indole nitrogen.

ステップ1で製造された1-(tert-ブチル)2-メチル6-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート(0.150g、0.238mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.182mL、2.379mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物にジクロロメタン(10mL)を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.075g、59.4%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 531.4 (M⁺ + 1).

実施例 245：化合物 245 の合成、3-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン

[ステップ1] 化合物245の合成

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. Indole-3-carboxamide reacts with 2-(2-(2-(2-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)ethyl bromide to form N-(2-(2-(2-(2-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)indole-3-carboxamide (10).

ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (0.100 g、0.740 mmol)、2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (0.250 g、0.814 mmol)、炭酸カリウム (0.153 g、1.110 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.012 g、0.074 mmol) を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水

溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセテートを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、エチルアセテートで洗浄および乾燥して、表題化合物（0.191 g、71.4%）を薄い黄色固体として得た。

【1507】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.89 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 5.23 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 362.3 (M^+ + 1)。

10

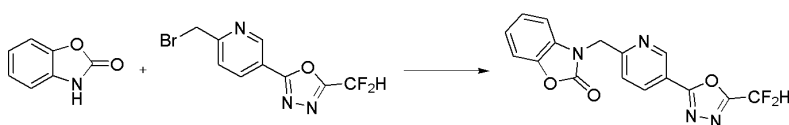
【1508】

実施例246：化合物246の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1509】

【ステップ1】化合物246の合成

【化469】



20

【1510】

ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン（0.115 g、0.851 mmol）、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール（0.247 g、0.851 mmol）、炭酸カリウム（0.176 g、1.277 mmol）、およびヨウ化カリウム（0.014 g、0.085 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド（4 mL）に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセテートを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、エチルアセテートで洗浄および乾燥して、表題化合物（0.160 g、54.6%）を薄い橙色固体として得た。

30

【1511】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 5.32 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 345.3 (M^+ + 1)。

40

【1512】

実施例247：化合物247の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1513】

【ステップ1】化合物247の合成

50

【化 4 7 0】



【1 5 1 4】

化合物 2 0 8 のステップ 4 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.344 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (0.050 g、0.447 mmol)、炭酸セシウム (0.224 g、0.688 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.022 g、0.034 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.064 g、43.8%) を白色固体として得た。

【1 5 1 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 424.0 (M⁺ + 1)。

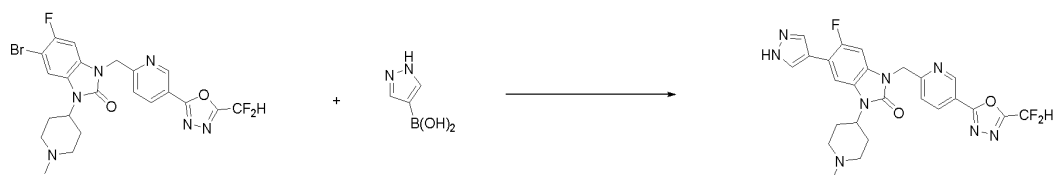
【1 5 1 6】

実施例 2 4 8: 化合物 2 4 8 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 5 1 7】

[ステップ 1] 化合物 2 4 8 の合成

【化 4 7 1】



【1 5 1 8】

化合物 1 4 9 のステップ 3 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.279 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (0.037 g、0.335 mmol)、炭酸セシウム (0.182 g、0.558 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol) を

室温で1, 4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.041 g、28.0%) を褐色固体として得た。

【1519】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 3.18 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 10.7 Hz, 2H); LR MS (ES) m/z 525.6 (M⁺ + 1)。

10

【1520】

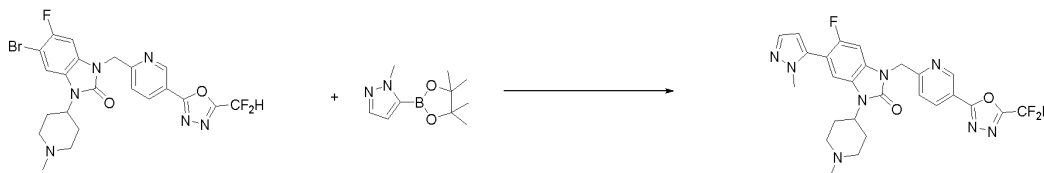
実施例249: 化合物249の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

20

【1521】

【ステップ1】化合物249の合成

【化472】



30

【1522】

化合物149のステップ3で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.279 mmol)、1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.070 g、0.335 mmol)、炭酸セシウム (0.182 g、0.558 mmol)、および [1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン] パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (2.3 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.041 g、27.5%) を褐色固体として得た。

40

【1523】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.8

50

10

実施例 250：化合物 250 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

[ステップ1] 化合物250の合成

20

30

40

50

88.5 ($M^+ + 1$)。

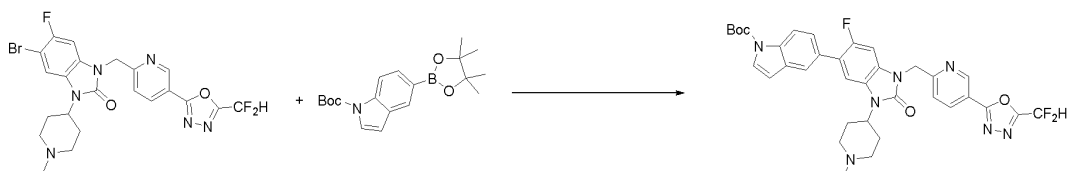
【1528】

実施例251：化合物251の合成、tert-ブチル5-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1529】

【ステップ1】化合物251の合成

【化474】



【1530】

化合物149のステップ3で製造された5-ブロモ-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150 g、0.279 mmol）、tert-ブチル5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（0.115 g、0.335 mmol）、炭酸セシウム（0.182 g、0.558 mmol）、および[1,1'-ビス（tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリド（0.009 g、0.014 mmol）を室温で1,4-ジオキサン（2.1 mL）／水（0.5 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.124 g、65.9%）を赤色固体として得た。

【1531】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.29（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.34（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 8.15（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.64 - 7.62（m, 2H）, 7.45 - 7.40（m, 2H）, 7.34（d, J = 6.3 Hz, 1H）, 6.92（t, J = 51.6 Hz, 1H）, 6.85（d, J = 9.8 Hz, 1H）, 6.59（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 5.27（s, 2H）, 4.48 - 4.40（m, 1H）, 3.02（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 2.55 - 2.45（m, 2H）, 2.33（s, 3H）, 2.20 - 2.15（m, 2H）, 1.89 - 1.86（m, 2H）, 1.68（s, 9H）；LRMS（ES）m/z 674.19（ $M^+ + 1$ ）。

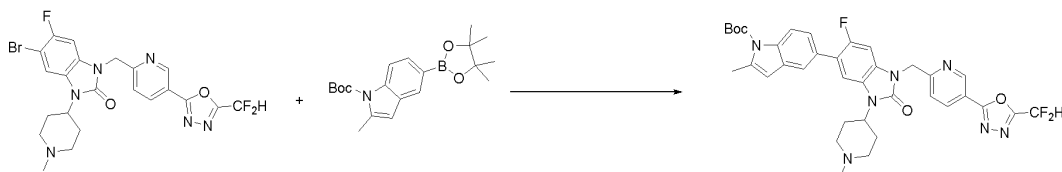
【1532】

実施例252：化合物252の合成、tert-ブチル5-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1533】

【ステップ1】化合物252の合成

【化475】



【1534】

化合物149のステップ3で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.279mmol)、tert-ブチル2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(0.120g、0.335mmol)、炭酸セシウム(0.182g、0.558mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.009g、0.014mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.1mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.112g、58.5%)を褐色固体として得た。

【1535】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 17.7, 11.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 688.48 (M⁺ + 1)。

【1536】

実施例253: 化合物253の合成、tert-ブチル2-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1537】

【ステップ1】化合物253の合成

10

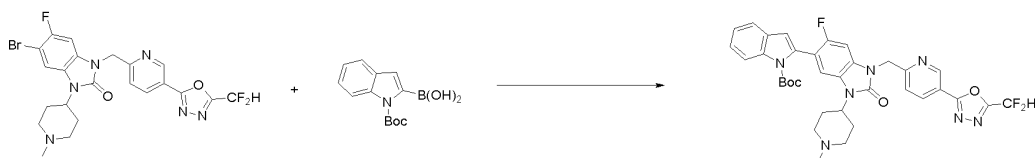
20

30

40

50

【化 4 7 6】



【1 5 3 8】

化合物 1 4 9 のステップ 3 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.279 mmol)、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル)ボロン酸 (0.087 g、0.335 mmol)、炭酸セシウム (0.182 g、0.558 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.139 g、73.8%) を褐色固体として得た。

【1 5 3 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 674.19 (M⁺ + 1)。

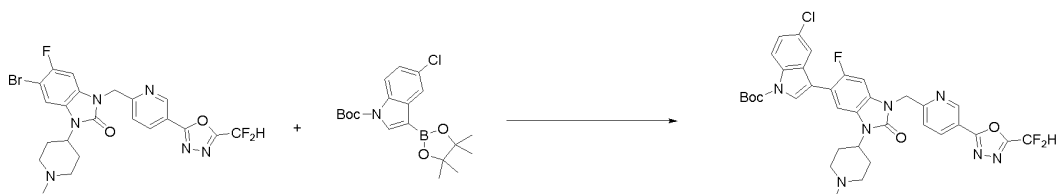
【1 5 4 0】

実施例 2 5 4: 化合物 2 5 4 の合成、tert-ブチル 2-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1 5 4 1】

【ステップ 1】化合物 2 5 4 の合成

【化 4 7 7】



10

20

30

40

50

【1542】

化合物149のステップ3で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.279mmol)、tert-ブチル5-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(0.127g、0.335mmol)、炭酸セシウム(0.182g、0.558mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.009g、0.014mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.1mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.134g、68.0%)を褐色固体として得た。

10

【1543】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 708.40 (M⁺ + 1)。

20

【1544】

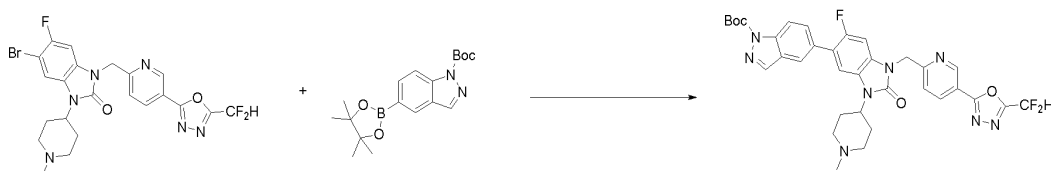
実施例255: 化合物255の合成、tert-ブチル5-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

30

【1545】

[ステップ1] 化合物255の合成

【化478】



40

【1546】

化合物149のステップ3で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.279mmol)、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.115g、0.335mmol)

50

、炭酸セシウム（0.182 g、0.558 mmol）、および [1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン] パラジウムジクロリド（0.009 g、0.014 mmol）を室温で1, 4-ジオキサン（2.1 mL）／水（0.5 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.067 g、35.5%）を褐色固体として得た。

【1547】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.28（s, 1H）, 8.34（dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H）, 8.20 – 8.18（m, 2H）, 7.81（s, 1H）, 7.65（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.34（d, J = 6.2 Hz, 1H）, 6.92（t, J = 51.6 Hz, 1H）, 6.88（d, J = 9.8 Hz, 1H）, 5.27（s, 2H）, 4.47 – 4.41（m, 1H）, 3.02（d, J = 11.2 Hz, 2H）, 2.53 – 2.45（m, 2H）, 2.32（s, 3H）, 2.17（t, J = 11.4 Hz, 2H）, 1.87（d, J = 10.3 Hz, 2H）, 1.72（s, 9H）; LRMS（ES） m/z 675.04（M⁺ + 1）。

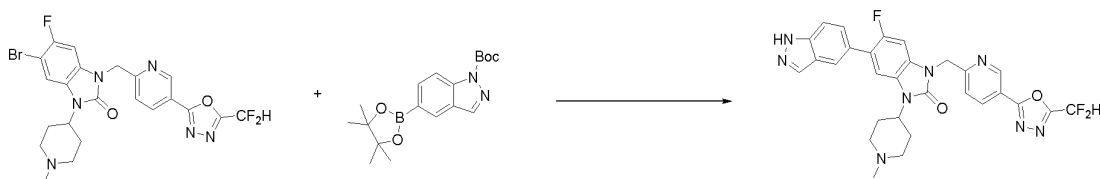
【1548】

実施例256：化合物256の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-5-（1H-インダゾール-5-イル）-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1549】

【ステップ1】化合物256の合成

【化479】



【1550】

化合物149のステップ3で製造された5-ブromo-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150 g、0.279 mmol）、tert-ブチル5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インダゾール-1-カルボキシレート（0.115 g、0.335 mmol）、炭酸セシウム（0.182 g、0.558 mmol）、および [1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン] パラジウムジクロリド（0.009 g、0.014 mmol）を室温で1, 4-ジオキサン（2.1 mL）／水（0.5 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.

0.36 g、22.5%)を褐色固体として得た。

【1551】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.37 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2$, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 575.02 ($\text{M}^+ + 1$).

10

【1552】

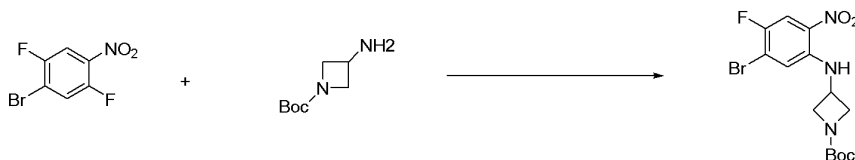
実施例257：化合物257の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1553】

【ステップ1】tert-ブチル3-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化480】



【1554】

1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (5.000 g、21.009 mmol)、tert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート (4.704 g、27.312 mmol)、炭酸カリウム (5.807 g、42.019 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.349 g、2.101 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL)に溶かした溶液を80℃で5時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、80 gカートリッジ；エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物 (7.450 g、90.9%)を黄色固体として得た。

30

【1555】

【ステップ2】tert-ブチル3-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

40

【化481】



【1556】

ステップ1で製造されたtert-ブチル3-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニ

50

トロフェニル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシレート (7.450 g、19.092 mmol) をメタノール (100 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度でラネ-ニッケル (750 mg) を徐々に加え、60℃で水素風船をつけて18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (6.830 g、99.3%、黒色固体)。

【1557】

【ステップ3】 tert-ブチル 3- (6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化482】



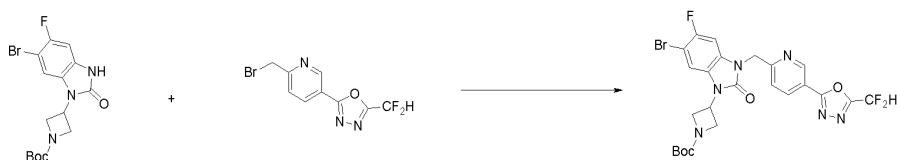
【1558】

ステップ2で製造された tert-ブチル 3- ((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシレート (7.450 g、20.681 mmol)、トリエチルアミン (2.883 mL、20.681 mmol)、および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、4.360 g、26.886 mmol) を室温でジクロロメタン (100 mL) に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、80 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→3%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.820 g、35.3%) を褐色固体として得た。

【1559】

【ステップ4】 tert-ブチル 3- (6-ブロモ-3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化483】



【1560】

ステップ3で製造された tert-ブチル 3- (6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (2.810 g、7.276 mmol) を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60.00%、0.436 g、10.913 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2- (6- (ブロモメチル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール (2.321 g、8.003 mmol) を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃

10

20

30

40

50

縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→60%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.950 g、68.1%）を褐色固体として得た。

【1561】

【ステップ5】 1-（アゼチジン-3-イル）-6-ブロモ-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化484】



10

【1562】

ステップ4で製造されたtert-ブチル3-（6-ブロモ-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（2.900 g、4.871 mmol）およびトリフルオロ酢酸（3.730 mL、48.708 mmol）を室温でジクロロメタン（25 mL）に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝80%→100%）で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→60%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.290 g、94.9%）を褐色固体として得た。

20

【1563】

【ステップ6】 5-ブロモ-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

30

【化485】



【1564】

ステップ5で製造された1-（アゼチジン-3-イル）-6-ブロモ-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（1.540 g、3.109 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.318 g、6.219 mmol）、およびホルムアルデヒド（37.00% solution in Water、0.701 mL、9.328 mmol）を室温でジクロロメタン（15 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、24 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタ

40

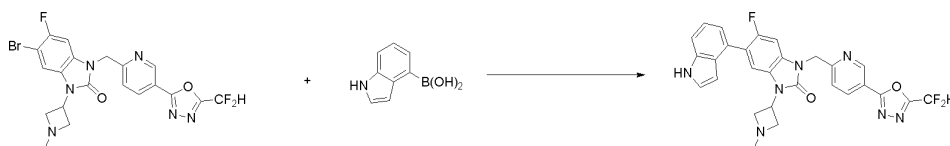
50

ン＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．５７０ｇ、３６．０％）を褐色固体として得た。

【１５６５】

【ステップ７】化合物２５７の合成

【化４８６】



10

【１５６６】

ステップ６で製造された５－ブロモ－１－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－フルオロ－３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．１４０ｇ、０．２７５mmol）、（１Ｈ－インドール－４－イル）ボロン酸（０．０５３ｇ、０．３３０mmol）、炭酸セシウム（０．１７９ｇ、０．５５０mmol）、および[１，１’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリド（０．００９ｇ、０．０１４mmol）を室温で１，４－ジオキサン（２．１mL）／水（０．５mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して１００℃で３０分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、４gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０３６ｇ、２３．７％）を褐色固体として得た。

20

【１５６７】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ ９．３１（d，J＝１．７ Hz，１H），８．５１（s，１H），８．３７（dd，J＝８．２，２．２ Hz，１H），７．７７（d，J＝６．１ Hz，１H），７．５０（d，J＝８．２ Hz，１H），７．４２（d，J＝８．１ Hz，１H），７．２９－７．２４（m，２H），７．１８（d，J＝７．３ Hz，１H），６．９３（t，J＝５１．６ Hz，１H），６．９１（d，J＝９．４ Hz，１H），６．４９（d，J＝１．９ Hz，１H），５．２８（s，２H），５．０７－５．００（m，１H），３．８４－３．７８（m，４H），２．４３（s，３H）；LRMS（ES）m/z ５４５．９８（M⁺＋１）。

30

【１５６８】

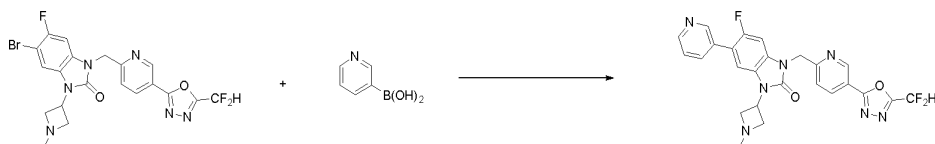
実施例２５８：化合物２５８の合成、１－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－フルオロ－３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（ピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

40

【１５６９】

【ステップ１】化合物２５８の合成

【化４８７】



【１５７０】

50

化合物 257 のステップ 6 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.140 g、0.275 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.041 g、0.330 mmol)、炭酸セシウム (0.179 g、0.550 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.051 g、36.6%) を褐色固体として得た。

【1571】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 3.91 - 5.05 (m, 4H), 2.51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 508.20 (M⁺ + 1)。

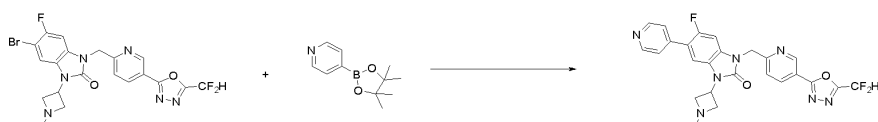
【1572】

実施例 259: 化合物 259 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1573】

[ステップ 1] 化合物 259 の合成

【化 488】



【1574】

化合物 257 のステップ 6 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.140 g、0.275 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.068 g、0.330 mmol)、炭酸セシウム (0.179 g、0.550 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留

物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.021 g、14.9%）を褐色固体として得た。

【1575】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.28（d, $J = 1.7$ Hz, 1H）, 8.65（d, $J = 5.8$ Hz, 1H）, 8.36（dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H）, 7.81（d, $J = 6.3$ Hz, 1H）, 7.49（d, $J = 8.2$ Hz, 1H）, 7.45（d, $J = 4.6$ Hz, 1H）, 7.05 – 6.79（m, 2H）, 5.25（s, 2H）, 5.14 – 5.07（m, 1H）, 3.94 – 3.87（m, 4H）, 2.55（s, 3H）；LRMS（ES） m/z 508.6（ $\text{M}^+ + 1$ ）。

【1576】

実施例260：化合物260の合成、1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-5-（4-メチルピペラジン-1-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1577】

【ステップ1】tert-ブチル4-（2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化489】



【1578】

1,2,4-トリフルオロ-5-ニトロベンゼン（3.660 g、20.669 mmol）、炭酸カリウム（2.999 g、21.702 mmol）、およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（4.042 g、21.702 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド（80 mL）に溶かした溶液を同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→20%）で精製および濃縮して、表題化合物（5.660 g、79.8%）を黄色固体として得た。

【1579】

【ステップ2】tert-ブチル4-（2-フルオロ-5-（メチルアミノ）-4-ニトロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化490】



【1580】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-（2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（5.660 g、16.486 mmol）、メチルアミン（33.00% solution in EtOH、1.368 mL、19.783 mmol）、炭酸カリウム（4.557 g、32.971 mmol）、およびヨウ化カリウム（0.274 g、1.649 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド

ド（80 mL）に溶かした溶液を80℃で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセレートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、80 gカートリッジ；エチルアセレート／ヘキサン＝0％→30％）で精製および濃縮して、表題化合物（3.470 g、59.4％）を橙色固体として得た。

【1581】

【ステップ3】tert-ブチル4-（4-アミノ-2-フルオロ-5-（メチルアミノ）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【化491】



【1582】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-（2-フルオロ-5-（メチルアミノ）-4-ニトロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（3.460 g、9.764 mmol）をメタノール（40 mL）に溶かし、室温で撹拌した後、同じ温度で10％-Pd/C（350 mg）を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40 gカートリッジ；エチルアセレート／ヘキサン＝0％→50％）で精製および濃縮して、表題化合物（3.020 g、95.3％）を紫色固体として得た。

【1583】

【ステップ4】tert-ブチル4-（6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化492】



【1584】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-（4-アミノ-2-フルオロ-5-（メチルアミノ）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（3.020 g、9.309 mmol）、トリエチルアミン（1.298 mL、9.309 mmol）、および1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI、1.811 g、11.171 mmol）を室温でジクロロメタン（30 mL）に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→5％）で精製および濃縮して、表題化合物（3.000 g、92.0％）を褐色固体として得た。

【1585】

【ステップ5】tert-ブチル4-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

10

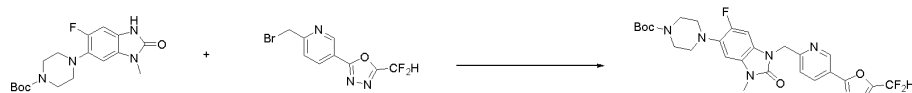
20

30

40

50

【化 4 9 3】



【1 5 8 6】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-（6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（3.000g、8.562mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（40mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00%、0.514g、12.843mmol）を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-（6-（ブロモメチル）ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール（2.732g、9.418mmol）を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝40%→80%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.950g、61.6%）を褐色固体として得た。

【1 5 8 7】

【ステップ6】1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 4 9 4】



【1 5 8 8】

ステップ5で製造されたtert-ブチル4-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（3.000g、5.361mmol）およびトリフルオロ酢酸（4.106mL、53.615mmol）を室温でジクロロメタン（30mL）に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝50%→100%）で精製および濃縮して、表題化合物（2.150g、87.3%）を赤色固体として得た。

【1 5 8 9】

【ステップ7】化合物260の合成

【化 4 9 5】



【1 5 9 0】

ステップ6で製造された1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキ

サジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.218mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.435mmol)、およびホルムアルデヒド(0.020g、0.653mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.071g、68.5%)を黄色固体として得た。

10

【1591】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.26 - 2.26 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 474.27 (M⁺ + 1)。

【1592】

20

実施例261:化合物261の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1593】

【ステップ1】化合物261の合成

【化496】



30

【1594】

化合物260のステップ6で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.218mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.435mmol)、およびプロパン-2-オン(0.038g、0.653mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.107g、97.9%)を黄色固体として得た。

40

【1595】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 - 3.03 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m,

50

5 H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 502.05 (M⁺ + 1)。

【1596】

実施例262：化合物262の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1597】

【ステップ1】化合物262の合成

【化497】



【1598】

化合物260のステップ6で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.218 mmol)、炭酸カリウム (0.060 g、0.435 mmol)、および2,2,3,3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート (0.063 g、0.239 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→3%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.095 g、75.8%) を黄色固体として得た。

【1599】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.16 – 5.86 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 573.96 (M⁺ + 1)。

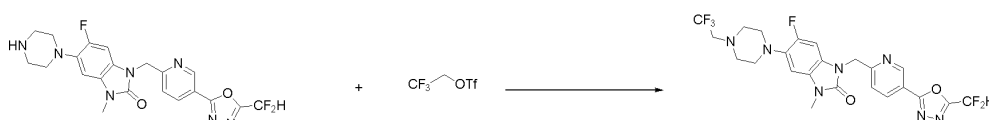
【1600】

実施例263：化合物263の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1601】

【ステップ1】化合物263の合成

【化498】



10

20

30

40

50

【1602】

化合物260のステップ6で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.218mmol)、炭酸カリウム(0.060g、0.435mmol)、および2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.056g、0.239mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.092g、78.2%)を黄色固体として得た。

10

【1603】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 6H), 2.84 (t, J = 4.7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 541.94 (M⁺ + 1)。

20

【1604】

実施例264:化合物264の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1605】

[ステップ1] 化合物264の合成

【化499】



30

【1606】

化合物260のステップ6で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.218mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.092g、0.435mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.047g、0.653mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.055g、48.7%)を褐色固体として得た。

40

【1607】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J

50

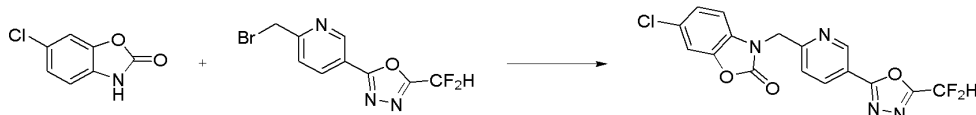
= 6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (td, J = 12.4, 6.1 Hz, 4H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 4H), 2.60 – 2.45 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 516.08 (M⁺ + 1).
【1608】

実施例265：化合物265の合成、6-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1609】

【ステップ1】化合物265の合成

【化500】



【1610】

6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.113g、0.666mmol)、2-(6-(プロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.213g、0.733mmol)、炭酸カリウム(0.138g、1.000mmol)、およびヨウ化カリウム(0.011g、0.067mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジクロロメタンを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.124g、49.1%)を白色固体として得た。

【1611】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 379.3 (M⁺ + 1)。

【1612】

実施例266：化合物266の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1613】

【ステップ1】化合物266の合成

【化501】



【1614】

化合物260のステップ6で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]

イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.218 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸 (0.018 g、0.239 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC、0.068 g、0.435 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール (HOBT、0.059 g、0.435 mmol)、およびトリエチルアミン (0.061 mL、0.435 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.061 g、54.5%) を黄色固体として得た。

10

【1615】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 5H), 3.05 – 2.95 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 518.00 (M⁺ + 1)。

【1616】

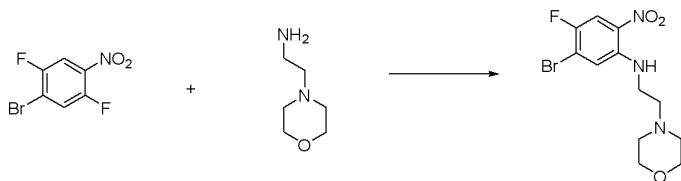
20

実施例 267: 化合物 267 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(2-モルホリノエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1617】

【ステップ 1】 5-ブロモ-4-フルオロ-N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロアニリンの合成

【化 502】



30

【1618】

1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (2.000 g、8.404 mmol)、2-モルホリノエタン-1-アミン (1.313 g、10.084 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.196 mL、12.606 mmol) を 65°C でテトラヒドロフラン (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にエチルアセテート (20 mL) およびヘキサン (10 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (2.500 g、85.4%) を黄色固体として得た。

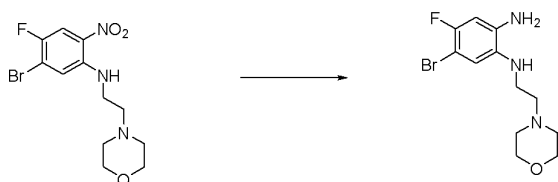
40

【1619】

【ステップ 2】 5-ブロモ-4-フルオロ-N¹-(2-モルホリノエチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

50

【化503】



【1620】

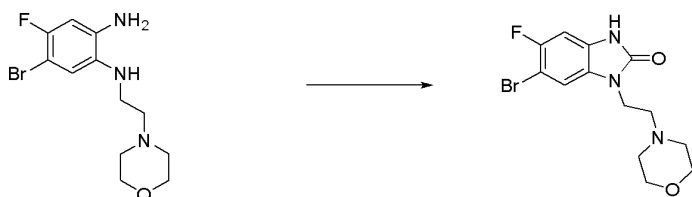
ステップ1で製造された5-ブロモ-4-フルオロ-N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロアニリン(2.500 g、7.180 mmol)を室温でエタノール(50 mL)に溶かし、ラネーニッケルを徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.800 g、78.8%、黒色固体)。

10

【1621】

【ステップ3】 6-ブロモ-5-フルオロ-1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化504】



20

【1622】

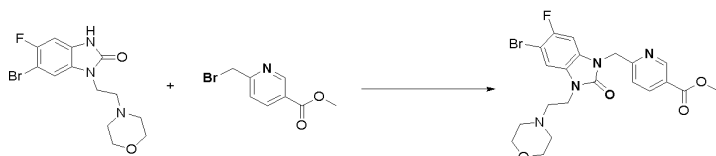
ステップ2で製造された5-ブロモ-4-フルオロ-N¹-(2-モルホリノエチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.800 g、5.657 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.376 g、8.485 mmol)を室温でテトラヒドロフラン(50 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.230 g、63.2%)を赤色固体として得た。

30

【1623】

【ステップ4】 メチル6-((5-ブロモ-6-フルオロ-3-(2-モルホリノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ニコチネートの合成

【化505】



40

【1624】

ステップ3で製造された6-ブロモ-5-フルオロ-1-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(2.000 g、5.811 mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶かした溶液に、

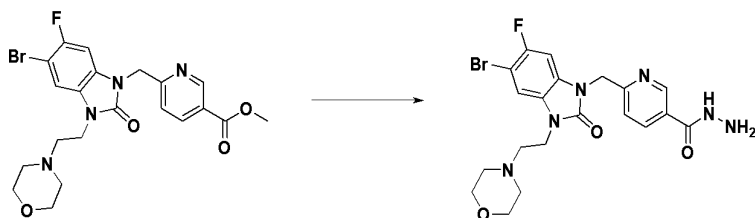
50

水素化ナトリウム（60.00%、0.349 g、8.716 mmol）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物にメチル6-（（5-ブロモ-6-フルオロ-3-（2-モルホリノエチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチネート（1.337 g、5.811 mmol）を添加し、室温で18時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、40 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（1.160 g、40.5%）を無色オイルとして得た。

【1625】

【ステップ5】 6-（（5-ブロモ-6-フルオロ-3-（2-モルホリノエチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチノヒドラジドの合成

【化506】



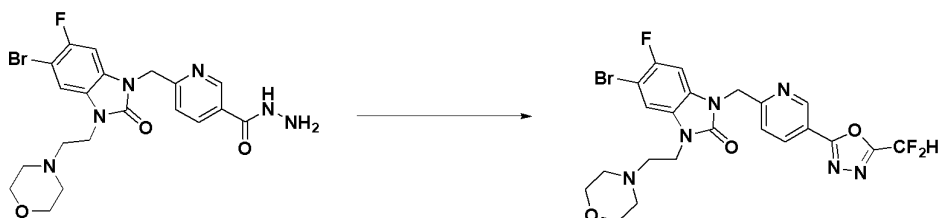
【1626】

ステップ4で製造されたメチル6-（（5-ブロモ-6-フルオロ-3-（2-モルホリノエチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチネート（1.160 g、2.351 mmol）およびヒドラジン水和物（2.286 mL、47.027 mmol）を80℃でエタノール（10 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→30%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.652 g、56.2%）を白色固体として得た。

【1627】

【ステップ6】 5-ブロモ-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（2-モルホリノエチル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化507】



【1628】

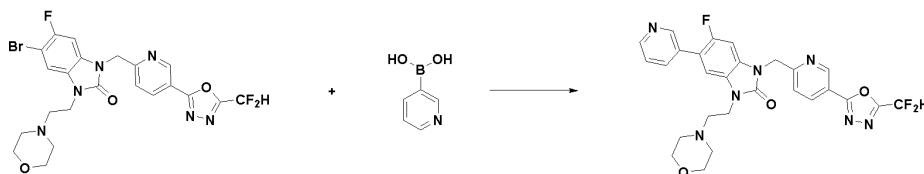
ステップ5で製造された6-（（5-ブロモ-6-フルオロ-3-（2-モルホリノエチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチノヒドラジド（0.652 g、1.322 mmol）、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.493 mL、3.965 mmol）、およびイミダゾール（0.270 g、3.965 mmol）を45℃でジクロロメタン（30 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.600 g、82.0%）を白色発泡固体として得た。

【1629】

【ステップ7】化合物267の合成

【化508】



10

【1630】

ステップ6で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100 g、0.181 mmol）、ピリジン-3-イルボロン酸（0.033 g、0.271 mmol）、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド（Pd(dtbpf)Cl₂、0.012 g、0.018 mmol）、および炭酸セシウム（0.118 g、0.361 mmol）を1,4-ジオキサン（9 mL）／水（3 mL）に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.060 g、60.2%）を白色発泡固体として得た。

20

【1631】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.33（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.76（s, 1H）, 8.62 ~ 8.61（m, 1H）, 8.39（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.87（dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H）, 7.51（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.40（dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H）, 7.08（s, 0.25H）, 7.07（d, J = 6.2 Hz, 1H）, 6.95（s, 0.5H）, 6.92（d, J = 9.8 Hz, 1H）, 6.80（s, 0.25H）, 4.70（s, 2H）, 4.16 ~ 4.09（m, 2H）, 3.69（t, J = 4.6 Hz, 4H）, 2.76（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 2.58（t, J = 4.5 Hz, 4H）。

30

【1632】

実施例268：化合物268の合成、(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

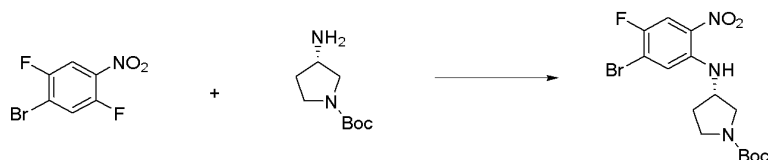
40

【1633】

【ステップ1】tert-ブチル(S)-3-((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化509】



【1634】

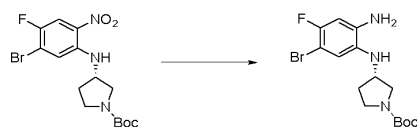
1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (2.000 g、8.404 mmol)、tert-ブチル (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (1.878 g、10.084 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.196 mL、12.606 mmol) を65℃でテトラヒドロフラン (5 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にエチルアセテート (20 mL) およびヘキサン (10 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (1.450 g、42.7%) を黄色固体として得た。

10

【1635】

【ステップ2】 tert-ブチル (S)-3-((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化510】



20

【1636】

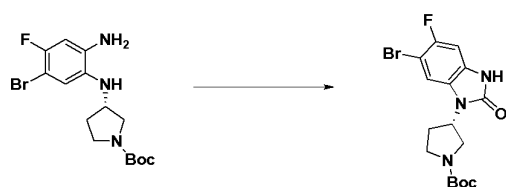
ステップ1で製造された tert-ブチル (S)-3-((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.45 g、3.587 mmol) を室温でエタノール (50 mL) に溶かし、ラネーニッケルを徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (1.23 g、91.6%、黒色固体)。

30

【1637】

【ステップ3】 tert-ブチル (S)-3-((6-ブromo-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化511】



40

【1638】

ステップ2における tert-ブチル (S)-3-((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.230 g、3.287 mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、0.799 g、4.930 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧

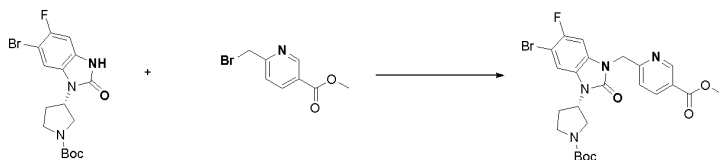
50

下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→50％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.830 g、63.1％）を白色固体として得た。

【1639】

【ステップ4】メチル（S）-6-（（5-ブロモ-3-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-3-イル）-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチネートの合成

【化512】



10

【1640】

ステップ3で製造されたtert-ブチル（S）-3-（6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（0.830 g、2.074 mmol）を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）に溶かした溶液に、水素化ナトリウム（60.00％、0.124 g、3.111 mmol）を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物にメチル6-（ブロモメチル）ニコチネート（0.525 g、2.281 mmol）を添加し、室温で18時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→50％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.634 g、55.6％）を白色発泡固体として得た。

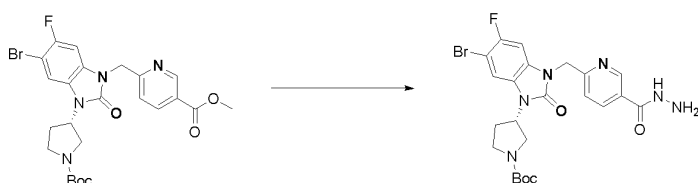
20

【1641】

【ステップ5】tert-ブチル（S）-3-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-（（5-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

30

【化513】



【1642】

ステップ4で製造されたメチル（S）-6-（（5-ブロモ-3-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-3-イル）-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ニコチネート（0.634 g、1.154 mmol）およびヒドラジン-水和物（1.122 mL、23.080 mmol）を80℃でエタノール（10 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.634 g、100.0％、白色固体）。

40

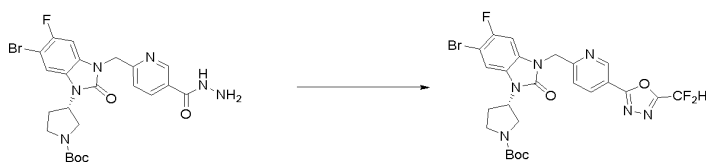
【1643】

【ステップ6】tert-ブチル（S）-3-（6-ブロモ-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

50

ル-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート

【化514】



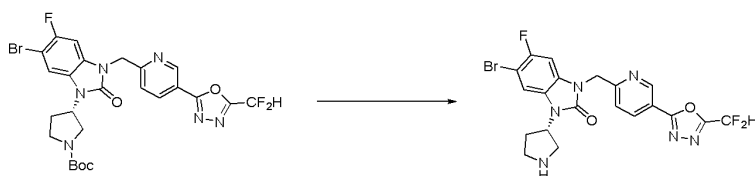
【1644】

ステップ5で製造されたtert-ブチル(S)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-3-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.634g、1.154mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.430mL、3.462mmol)、およびイミダゾール(0.236g、3.462mmol)を45℃でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.500g、71.1%)を無色オイルとして得た。

【1645】

【ステップ7】(S)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化515】



【1646】

ステップ6で製造されたtert-ブチル(S)-3-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.500g、0.820mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.628mL、8.205mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.349g、83.5%、黄色オイル)。

【1647】

【ステップ8】(S)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

10

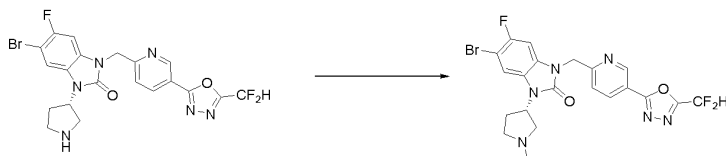
20

30

40

50

【化 5 1 6】



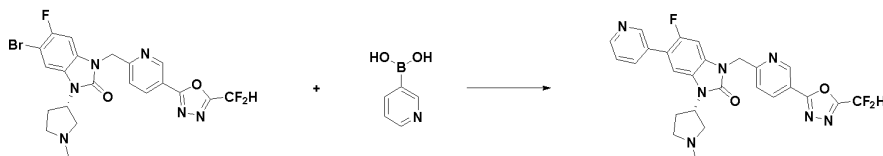
【1 6 4 8】

ステップ7で製造された (S) - 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0.349 g、0.685 mmol)、ホルムアルデヒド (0.041 g、1.371 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.290 g、1.371 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.300 g、83.7%) を白色発泡固体として得た。

【1 6 4 9】

【ステップ9】 化合物 2 6 8 の合成

【化 5 1 7】



【1 6 5 0】

(S) - 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0.100 g、0.191 mmol)、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (0.035 g、0.287 mmol)、[1, 1' - ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.012 g、0.019 mmol)、および炭酸セシウム (0.125 g、0.382 mmol) を1, 4 - ジオキサン (9 mL) / 水 (3 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.010 g、10.0%) を無色オイルとして得た。

【1 6 5 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 10.0

Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.25 (s, 2H), 3.17 ~ 3.15 (m, 2H), 1.70 ~ 1.60 (m, 1H), 2.45 ~ 2.38 (m, 5H), 2.35 ~ 2.20 (m, 2H)。

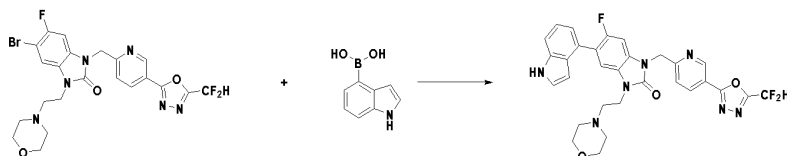
【1652】

実施例269：化合物269の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1653】

【ステップ1】化合物269の合成

【化518】



【1654】

5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200g、0.361mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.087g、0.542mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.024g、0.036mmol)、および炭酸セシウム (0.236g、0.723mmol) を1,4-ジオキサン (9mL) / 水 (3mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100g、46.9%) を白色発泡固体として得た。

【1655】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 ~ 8.38 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 ~ 4.08 (m, 2H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 ~ 2.58 (m, 4H)。

【1656】

実施例270：化合物270の合成、(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1657】

【ステップ1】化合物270の合成

10

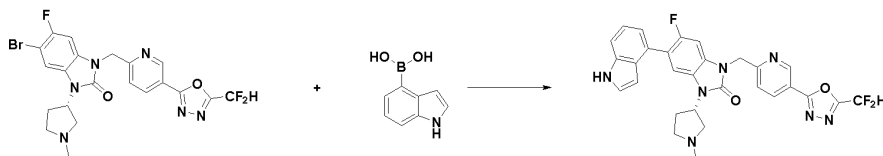
20

30

40

50

【化 5 1 9】



【1 6 5 8】

(S)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.191 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.046 g, 0.287 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.012 g, 0.019 mmol)、および炭酸セシウム (0.125 g, 0.382 mmol) を 1,4-ジオキサン (9 mL) / 水 (3 mL) に混ぜ、マイクロ波を照射して 100°C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.030 g, 28.1%) を白色発泡固体として得た。

【1 6 5 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 ~ 9.34 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 6.53 ~ 6.52 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.10 ~ 2.95 (m, 2H), 1.85 ~ 1.70 (m, 1H), 2.50 ~ 2.40 (m, 6H), 2.15 ~ 2.10 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 560.6 (M⁺ + 1)。

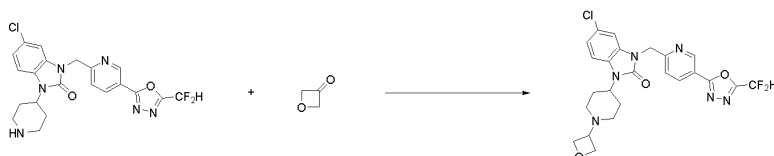
【1 6 6 0】

実施例 271: 化合物 271 の合成、5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 6 6 1】

[ステップ 1] 化合物 271 の合成

【化 5 2 0】



【1 6 6 2】

化合物 213 のステップ 5 で製造された 5-クロロ-3-((5-(5-(ジフルオロ

メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.217 mmol)、オキセタン-3-オン (0.047 g, 0.651 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g, 0.434 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.071 g, 63.3%) を黄色固体として得た。

10

【1663】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 135.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.64 (td, J = 14.4, 7.5 Hz, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 519.2 (M⁺ + 1)。

20

【1664】

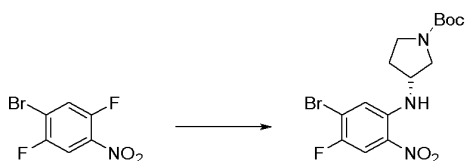
実施例 272: 化合物 272 の合成、(R) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 6-フルオロ-3 - (1-メチルピロリジン-3-イル) - 5 - (ピリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1665】

【ステップ1】tert-ブチル (R) - 3 - ((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化521】

30



【1666】

1-ブromo-2, 5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (2.000 g, 8.404 mmol)、tert-ブチル (R) - 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (1.722 g, 9.244 mmol)、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.196 mL, 12.606 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした溶液を 60°C で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した (3.370 g, 99.2%、橙色固体)。

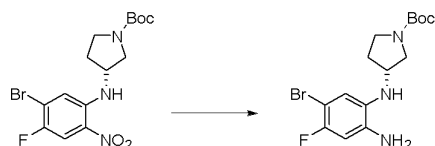
40

【1667】

【ステップ2】tert-ブチル (R) - 3 - ((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 5 2 2】



【1 6 6 8】

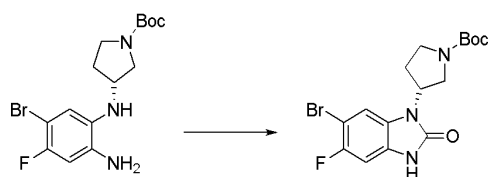
ステップ1で製造されたtert-ブチル(R)-3-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.370g、8.337mmol)をメタノール(100mL)に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度でラネーニッケル(350mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(3.110g、99.7%、褐色オイル)。

10

【1 6 6 9】

[ステップ3] tert-ブチル(R)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 5 2 3】



20

【1 6 7 0】

ステップ2で製造されたtert-ブチル(R)-3-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.110g、8.310mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、1.347g、8.310mmol)を室温でジクロロメタン(100mL)に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。析出された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄および乾燥して、表題化合物(2.050g、61.6%)を紫色固体として得た。

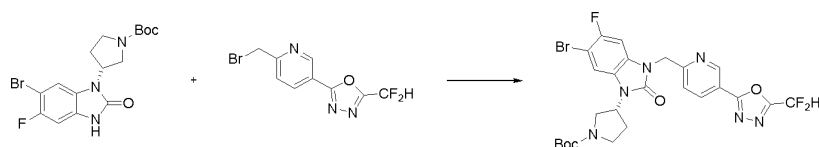
30

【1 6 7 1】

[ステップ4] tert-ブチル(R)-3-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

40

【化 5 2 4】



【1 6 7 2】

ステップ3で製造されたtert-ブチル(R)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.050g、5.122mmol)、2-(6-(ブロモ

50

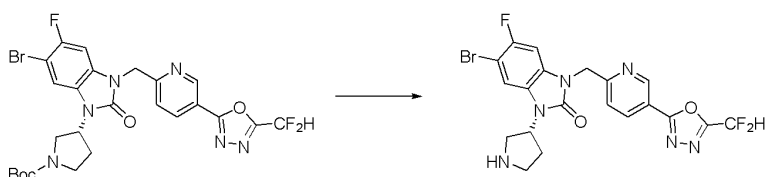
メチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(1.634 g、5.634 mmol)、炭酸カリウム(1.062 g、7.683 mmol)、およびヨウ化カリウム(0.085 g、0.512 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.400 g、44.9%)を薄い黄色固体として得た。

10

【1673】

【ステップ5】(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化525】



20

【1674】

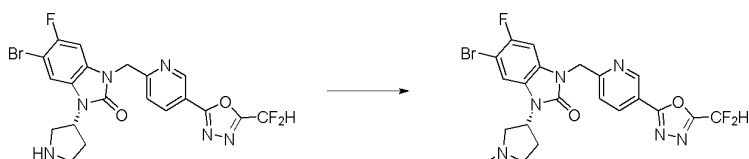
ステップ4で製造されたtert-ブチル(R)-3-(6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.400 g、2.297 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.056 mL、13.784 mmol)を室温でジクロロメタン(15 mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.030 g、88.0%、橙色固体)。

30

【1675】

【ステップ6】(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化526】



40

【1676】

ステップ5で製造された(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.500 g、0.982 mmol)およびホルムアルデヒド(38

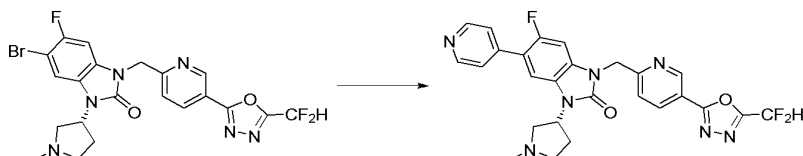
50

． 0 0 % s o l u t i o n 、 0 . 1 0 8 m L 、 1 . 4 7 3 m m o l) を室温でジクロロメタン (1 0 m L) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 4 1 6 g 、 1 . 9 6 4 m m o l) を添加し、同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 1 2 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 4 4 0 g 、 8 5 . 6 %) を白色固体として得た。

【 1 6 7 7 】

【ステップ 7】 化合物 2 7 2 の合成

【化 5 2 7】



【 1 6 7 8 】

ステップ 6 で製造された (R) - 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 9 1 m m o l) 、 ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0 . 0 2 8 g 、 0 . 2 2 9 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (P d (d t b p f) C l ₂ 、 0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 1 0 m m o l) 、 および炭酸セシウム (0 . 1 8 7 g 、 0 . 5 7 3 m m o l) を室温で 1 , 4 - ジオキサン (1 . 5 m L) / 水 (0 . 5 m L) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 1 0 0 ° C で 3 0 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 1 0 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 0 5 g 、 5 . 0 %) を褐色固体として得た。

【 1 6 7 9 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 3 2 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 6 8 (d , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 8 . 3 9 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 8 (m , 3 H) , 7 . 0 8 - 6 . 8 2 (m , 2 H) , 5 . 3 3 - 5 . 2 4 (m , 3 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 1 9 - 2 . 1 6 (m , 1 H) ; L R M S (E S) m / z 5 2 2 . 5 (M ⁺ + 1) 。

【 1 6 8 0 】

実施例 2 7 3 : 化合物 2 7 3 の合成、 (R) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【 1 6 8 1 】

【ステップ 1】 化合物 2 7 3 の合成

10

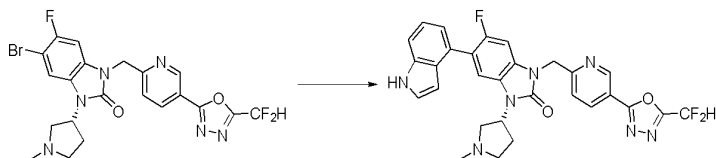
20

30

40

50

【化 5 2 8】



【1 6 8 2】

(R)-5-bromo-1-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxaspiro[2.2]hept-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-fluoro-3-(1-methylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazole-2-one (0.100 g, 0.191 mmol), (1H-indol-4-yl)boronic acid (0.037 g, 0.229 mmol), [1,1'-bis(tert-butyl)spiro[2.2]hept-2-yl]ferrocene]palladium(II) dicyclohexylphosphine dichloride (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.006 g, 0.010 mmol), and cesium carbonate (0.187 g, 0.573 mmol) were mixed in 1,4-dioxane (1.5 mL)/water (0.5 mL) at room temperature. The mixture was irradiated with microwave at 100°C for 30 minutes. After cooling to room temperature, the reaction was completed. The reaction mixture was reduced under vacuum to remove the solvent, and the resulting concentrate was added to saturated aqueous sodium carbonate solution, extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, reduced under vacuum to concentrate. The concentrate was purified by column chromatography (SiO₂, 4 g cartridge; methanol/dichloromethane = 0% → 10%) to give the target compound (0.015 g, 14.0%) as a brown solid.

【1 6 8 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.98 (m, 1H), 2.71 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 5H), 2.25 – 2.24 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 560.5 (M⁺ + 1).

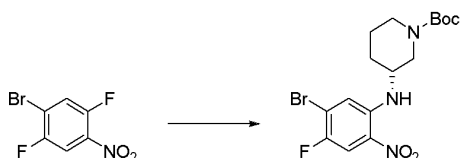
【1 6 8 4】

実施例 274: 化合物 274 の合成、(R)-1-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxaspiro[2.2]hept-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-fluoro-3-(1-methylpiperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazole-2-one

【1 6 8 5】

[ステップ 1] tert-butyl (R)-3-((5-bromo-4-fluoro-2-nitrophenyl)amino)piperidine-1-carboxylate の合成

【化 5 2 9】



10

20

30

40

50

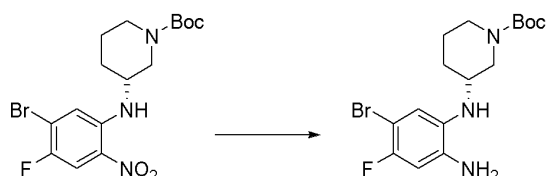
【1686】

1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (2.000 g、8.404 mmol)、tert-ブチル (R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.851 g、9.244 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.196 mL、12.606 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した (3.290 g、93.6%、橙色固体)。

【1687】

【ステップ2】 tert-ブチル (R)-3-((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化530】



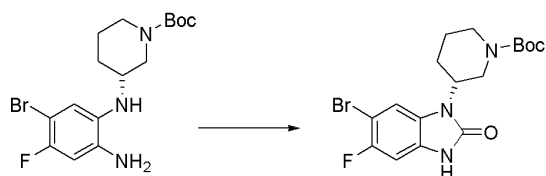
【1688】

ステップ1で製造された tert-ブチル (R)-3-((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.290 g、7.866 mmol) をメタノール (100 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度でラネーニッケル (350 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (2.990 g、97.9%、褐色オイル)。

【1689】

【ステップ3】 tert-ブチル (R)-3-(6-ブromo-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化531】



【1690】

ステップ2で製造された tert-ブチル (R)-3-((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.990 g、7.701 mmol) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.249 g、7.701 mmol) を室温でジクロロメタン (100 mL) に溶かした溶液を 18 時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 5% → 40%) で精製および濃縮した後、得られたものにジエチルエーテルを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄および乾燥して、表題化合物 (1.440 g、45.1%) を薄い褐色固体として得た。

【1691】

【ステップ4】 tert-ブチル (R)-3-(6-ブromo-3-((5-(5-(ジ

10

20

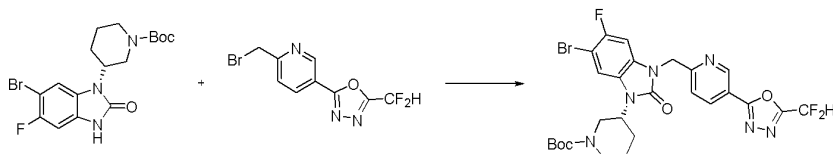
30

40

50

フルオロメチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化532】



10

【1692】

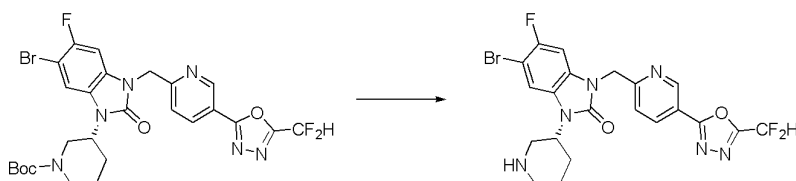
ステップ3で製造されたtert-ブチル(R)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.440g、3.476mmol)、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール(1.109g、3.824mmol)、炭酸カリウム(0.721g、5.214mmol)、およびヨウ化カリウム(0.058g、0.348mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.680g、77.5%)を薄い黄色固体として得た。

20

【1693】

【ステップ5】(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化533】



30

【1694】

ステップ4で製造されたtert-ブチル(R)-3-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.680g、2.695mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.238mL、16.169mmol)を室温でジクロロメタン(15mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(1.290g、91.5%、橙色固体)。

40

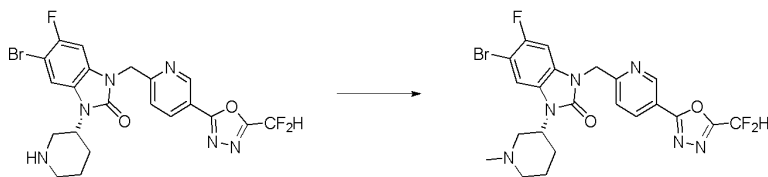
【1695】

【ステップ6】(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-

50

3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化534】



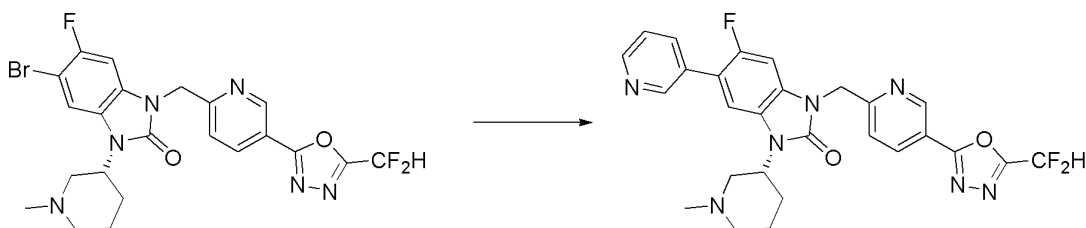
【1696】

ステップ5で製造された(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.600g、1.147mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.486g、2.293mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド(38.00% solution、0.126mL、1.720mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.360g、58.4%)を薄い黄色固体として得た。

【1697】

【ステップ7】化合物274の合成

【化535】



【1698】

ステップ6で製造された(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.186mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.027g、0.223mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.006g、0.009mmol)、および炭酸セシウム(0.182g、0.558mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.5mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.054g、54.2%)を褐色固体として得た。

【1699】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (dd, J =

4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.83 – 1.80 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 536.5 (M⁺ + 1).

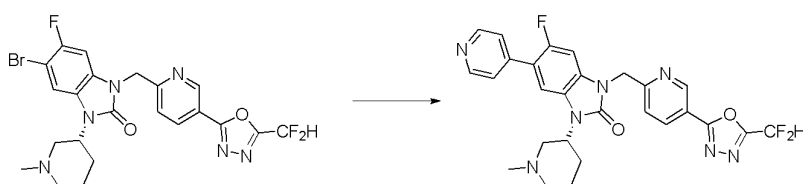
【1700】

実施例275：化合物275の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1701】

【ステップ1】化合物275の合成

【化536】



【1702】

(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.186 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.027 g, 0.223 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.006 g, 0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g, 0.558 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂, 4 gカートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.054 g, 54.2%) を褐色固体として得た。

【1703】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.22 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 3.72 – 3.70 (m, 1H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 4H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.28 – 1.27 (m, 1H); LRMS (ES)

m/z 536.5 ($M^+ + 1$)。

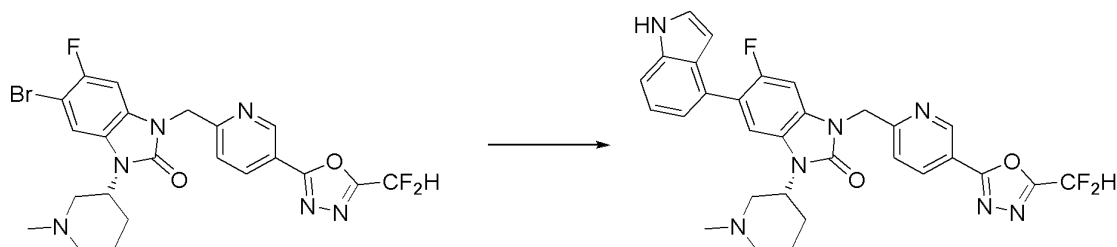
【1704】

実施例276：化合物276の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1705】

【ステップ1】化合物276の合成

【化537】



10

【1706】

(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.186 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.036 g, 0.223 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0.006 g, 0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.182 g, 0.558 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 , 4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.080 g, 74.9%) を褐色固体として得た。

20

【1707】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 10.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 574.6 ($M^+ + 1$)。

30

40

【1708】

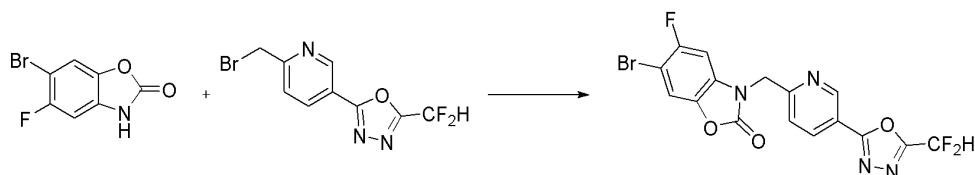
実施例277：化合物277の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

50

【1709】

【ステップ1】 6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの合成

【化538】



10

【1710】

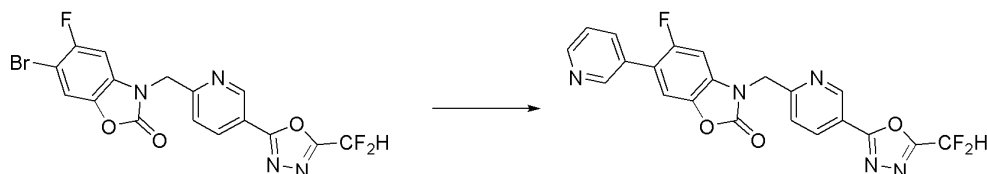
6-ブロモ-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (3.000 g、12.930 mmol)、2-((6-(プロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (3.938 g、13.577 mmol)、炭酸カリウム (2.681 g、19.396 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.215 g、1.293 mmol) を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセテートを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、エチルアセテートで洗浄および乾燥して、表題化合物を得た。さらに濾液を減圧下で濃縮した後、濃縮物にメタノールを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、メタノールで洗浄および乾燥して、表題化合物 (4.650 g、81.5%) を橙色固体として得た。

20

【1711】

【ステップ2】 化合物277の合成

【化539】



30

【1712】

ステップ1で製造された6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g、0.227 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.033 g、0.272 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.222 g、0.680 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 20% → 60%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.061 g、61.3%) を橙色固体として得た。

40

【1713】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, J = 2.1

50

Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 440.4 (M⁺ + 1)。

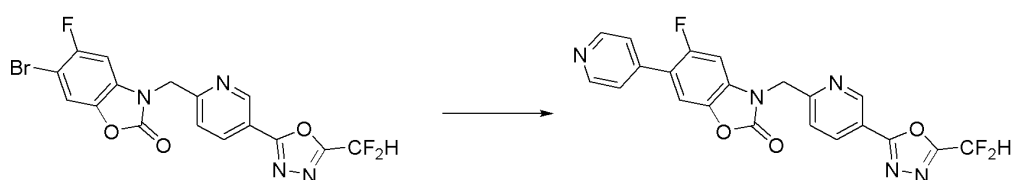
【1714】

実施例278：化合物278の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1715】

【ステップ1】化合物278の合成

【化540】



【1716】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.227mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.033g、0.272mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.007g、0.011mmol)、および炭酸セシウム(0.222g、0.680mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.5mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.067g、67.3%)を黄色固体として得た。

【1717】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 – 8.69 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 440.4 (M⁺ + 1)。

【1718】

実施例279：化合物279の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1719】

【ステップ1】化合物279の合成

10

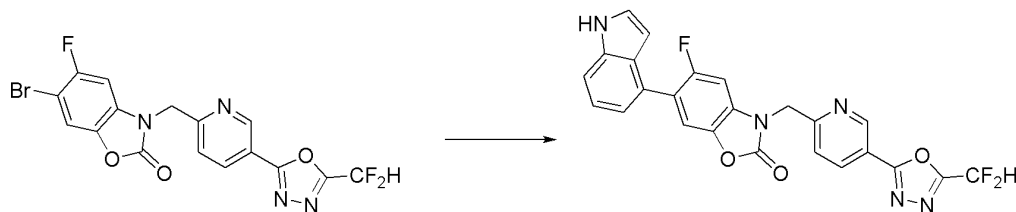
20

30

40

50

【化 5 4 1】



【1 7 2 0】

6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.227mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸(0.044g、0.272mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.007g、0.011mmol)、および炭酸セシウム(0.222g、0.680mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.5mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮した後、得られたものにジエチルエーテルおよびヘキサンを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.021g、19.4%)を黄色固体として得た。

【1 7 2 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.32 brs, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 5.27 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 478.4 (M⁺ + 1)。

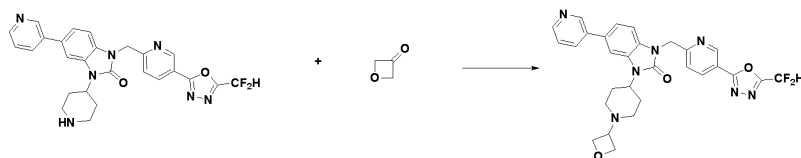
【1 7 2 2】

実施例 280: 化合物 280 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 7 2 3】

[ステップ 1] 化合物 280 の合成

【化 5 4 2】



【1 7 2 4】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.162

g、0.322 mmol)、オキセタン-3-オン(0.046 g、0.643 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.136 g、0.643 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.100 g、55.5%)を白色発泡固体として得た。

【1725】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 ~ 9.30 (m, 1H), 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.91 ~ 7.87 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 ~ 7.44 (m, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.33 (s, 2H), 4.72 ~ 4.66 (m, 4H), 4.53 ~ 4.47 (m, 1H), 3.59 ~ 3.56 (m, 1H), 2.98 ~ 2.95 (m, 2H), 2.61 ~ 2.52 (m, 2H), 2.17 ~ 2.06 (m, 2H), 1.95 ~ 1.92 (m, 2H)。

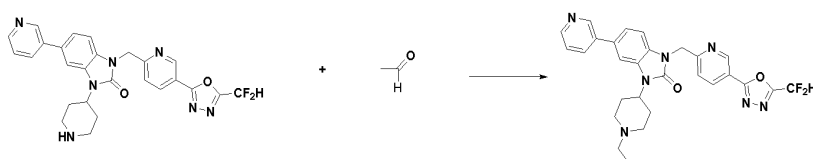
【1726】

実施例281:化合物281の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1727】

【ステップ1】化合物281の合成

【化543】



【1728】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.143 g、0.284 mmol)、アセトアルデヒド(0.025 g、0.568 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.120 g、0.568 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.080 g、53.0%)を白色発泡固体として得た。

【1729】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.6

Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.33 (s, 2H), 4.63 ~ 4.54 (m, 1H), 3.33 ~ 3.31 (m, 2H), 2.76 ~ 2.64 (m, 4H), 2.37 ~ 2.32 (m, 2H), 1.97 ~ 1.94 (m, 2H), 1.25 ~ 1.19 (m, 3H)。

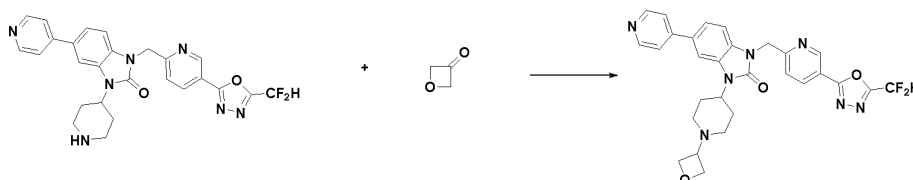
【1730】

実施例282：化合物282の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1731】

【ステップ1】化合物282の合成

【化544】



【1732】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.199 mmol)、オキセタン-3-オン (0.029 g、0.397 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.084 g、0.397 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.065 g、58.5%) を白色発泡固体として得た。

【1733】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.32 (s, 2H), 4.73 ~ 4.66 (m, 4H), 4.60 ~ 4.40 (m, 1H), 3.60 ~ 3.56 (m, 1H), 3.30 ~ 2.99 (m, 2H), 2.60 ~ 2.56 (m, 2H), 2.12 ~

2.05 (m, 2H), 1.95 ~ 1.92 (m, 2H)。

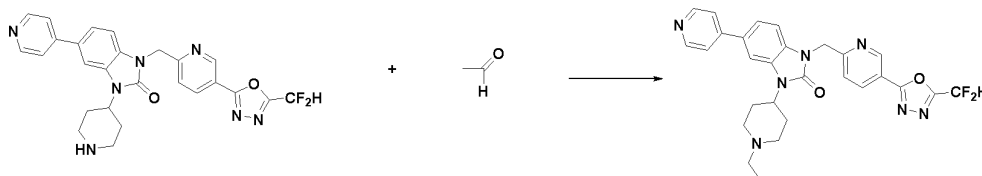
【1734】

実施例283：化合物283の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1735】

【ステップ1】化合物283の合成

【化545】



10

【1736】

1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.199 mmol)、アセトアルデヒド (0.017 g、0.397 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.084 g、0.397 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.050 g、47.4%) を無色オイルとして得た。

20

【1737】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.34 (s, 2H), 4.65 ~ 4.60 (m, 1H), 3.37 ~ 3.34 (m, 2H), 2.76 ~ 2.66 (m, 4H), 2.39 ~ 2.33 (m, 2H), 1.99 ~ 1.94 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

40

【1738】

実施例284：化合物284の合成、5-(4-((1H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1739】

【ステップ1】化合物284の合成

50

【化 5 4 6】



【1 7 4 0】

化合物 260 のステップ 6 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.218 mmol)、1H-インドール-4-カルバルデヒド (0.063 g、0.435 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.435 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.099 g、77.0%) を黄色固体として得た。

【1 7 4 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 - 3.05 (m, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 589.2 (M⁺ + 1)。

【1 7 4 2】

実施例 285: 化合物 285 の合成、5-(4-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 7 4 3】

【ステップ 1】化合物 285 の合成

【化 5 4 7】



【1 7 4 4】

化合物 260 のステップ 6 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.218 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.042 g、0.435 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.092 g、0.435 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.079 g、67.1%）を黄色固体として得た。

【1745】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 – 2.95 (m, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 540.2 ($M^+ + 1$).

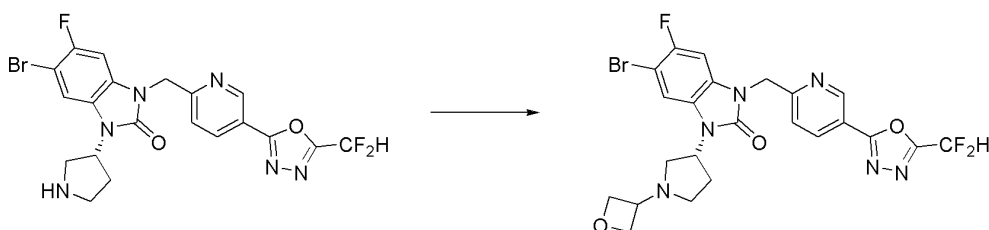
【1746】

実施例 286：化合物 286 の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1747】

[ステップ1] (R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化548】



【1748】

(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.500 g、0.982 mmol）およびオキセタン-3-オン（0.094 mL、1.473 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.416 g、1.964 mmol）を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→3%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.300 g、54.1%）を白色固体として得た。

【1749】

[ステップ2] 化合物 286 の合成

10

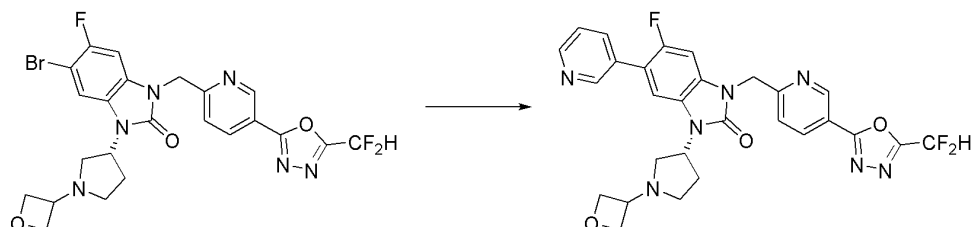
20

30

40

50

【化 5 4 9】



【1750】

ステップ1で製造された (R) - 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0. 1 0 0 g、0. 1 7 7 m m o l)、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (0. 0 2 6 g、0. 2 1 2 m m o l)、[1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (P d (d t b p f) C l ₂、0. 0 0 6 g、0. 0 0 9 m m o l)、および炭酸セシウム (0. 1 7 3 g、0. 5 3 1 m m o l) を室温で 1, 4 - ジオキサン (1. 5 m L) / 水 (0. 5 m L) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 1 0 0 ° C で 2 0 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0. 0 2 4 g、2 4. 1 %) を薄い褐色固体として得た。

【1751】

¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l ₃) δ 9. 3 1 (d, J = 1. 8 H z, 1 H), 8. 8 4 (s, 1 H), 8. 5 9 (d, J = 4. 0 H z, 1 H), 8. 3 9 (d d, J = 8. 2, 2. 2 H z, 1 H), 8. 1 5 (d, J = 6. 6 H z, 1 H), 7. 9 3 (d d, J = 8. 0, 1. 7 H z, 1 H), 7. 5 1 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 7. 4 1 - 7. 3 8 (m, 1 H), 7. 0 8 - 6. 8 2 (m, 2 H), 5. 3 3 - 5. 2 4 (m, 3 H), 4. 7 9 - 4. 7 3 (m, 2 H), 4. 6 8 (t, J = 5. 9 H z, 1 H), 4. 6 1 (t, J = 6. 0 H z, 1 H), 3. 7 0 - 3. 6 6 (m, 1 H), 3. 1 7 - 3. 1 2 (m, 2 H), 2. 6 4 (t, J = 9. 6 H z, 1 H), 2. 6 6 - 2. 6 4 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 2 0 (m, 2 H); L R M S (E S) m / z 5 6 4. 5 (M ⁺ + 1) 。

【1752】

実施例 2 8 7: 化合物 2 8 7 の合成、(R) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オンの合成

【1753】

[ステップ1] 化合物 2 8 7 の合成

10

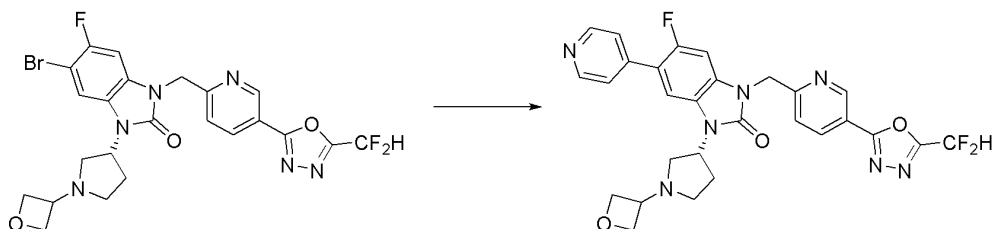
20

30

40

50

【化 5 5 0】



【1 7 5 4】

(R) - 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0. 100 g、0. 177 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0. 026 g、0. 212 mmol)、[1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (Pd (d t b p f) Cl₂、0. 006 g、0. 009 mmol)、および炭酸セシウム (0. 173 g、0. 531 mmol) を室温で 1, 4 - ジオキサン (1. 5 mL) / 水 (0. 5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ；メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0. 049 g、49. 2 %) を褐色固体として得た。

【1 7 5 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9. 32 (d, J = 1. 6 Hz, 1H), 8. 68 (d, J = 5. 6 Hz, 2H), 8. 39 (dd, J = 8. 2, 2. 2 Hz, 1H), 8. 33 (d, J = 6. 6 Hz, 1H), 7. 57 (d, J = 4. 7 Hz, 2H), 7. 51 (d, J = 8. 2 Hz, 2H), 7. 08 - 6. 82

(m, 2H), 5. 33 - 5. 24 (m, 3H), 4. 83 - 4. 76 (m, 2H), 4. 70 (t, J = 5. 9 Hz, 1H), 4. 63 (t, J = 5. 9 Hz, 1H), 3. 68 - 3. 65 (m, 1H), 3. 19 - 3. 15 (m, 2H), 2. 60 (t, J = 9. 6 Hz, 1H), 2. 43 - 2. 40 (m, 1H), 2. 30 - 2. 20 (m, 2H); L RMS (ES) m/z 564. 5 (M⁺ + 1)。

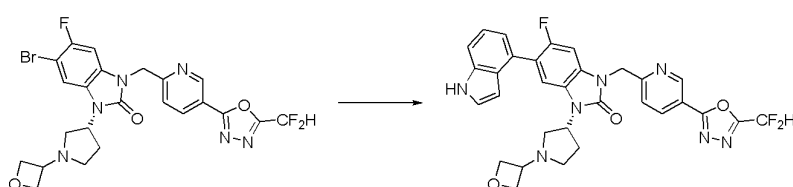
【1 7 5 6】

実施例 288：化合物 288 の合成、(R) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 3 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【1 7 5 7】

[ステップ 1] 化合物 288 の合成

【化 5 5 1】



【1 7 5 8】

(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.177 mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (0.006 g、0.035 mmol)、[1,1'-ビス(tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.006 g、0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.173 g、0.531 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物 (0.032 g、30.1%)を褐色固体として得た。

【1759】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 – 8.39 (m, 2H), 8.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 4H), 7.08 – 6.83 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 3H), 4.68 – 4.62 (m, 4H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 602.5 (M⁺ + 1)。

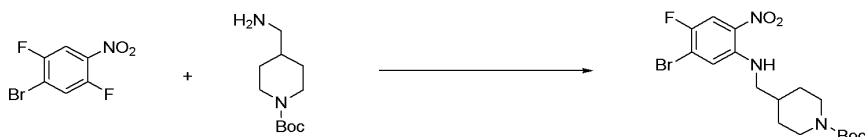
【1760】

実施例289: 化合物289の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1761】

[ステップ1] tert-ブチル4-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化552】



【1762】

1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (5.000 g、21.009 mmol)、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.853 g、27.312 mmol)、炭酸カリウム (5.807 g、42.019 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.349 g、2.101 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶かした溶液を80℃で5時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、80 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して

、表題化合物（7.910 g、87.1%）を橙色固体として得た。

【1763】

【ステップ2】tert-ブチル4-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化553】



10

【1764】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-((5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（7.910 g、18.298 mmol）をメタノール（100 mL）に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度でラネーニッケル（800 mg）を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した（7.340 g、99.7%、褐色固体）。

【1765】

【ステップ3】tert-ブチル4-((6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化554】



20

30

【1766】

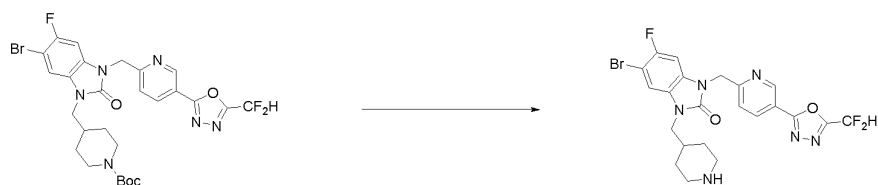
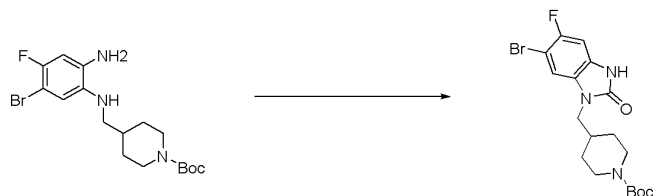
ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（7.340 g、18.245 mmol）、トリエチルアミン（2.543 mL、18.245 mmol）、および1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI、3.550 g、21.894 mmol）を室温でジクロロメタン（100 mL）に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、80 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝20%→80%）で精製および濃縮して、表題化合物（6.670 g、85.4%）を紫色固体として得た。

40

【1767】

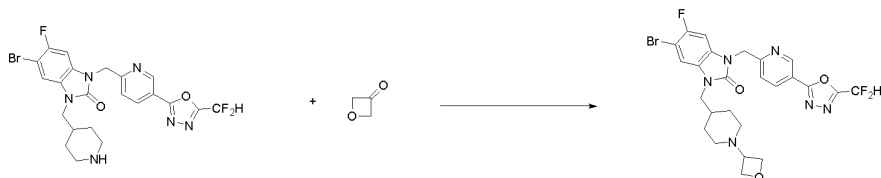
【ステップ4】tert-ブチル4-((6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50



【ステップ6】5-ブプロモ-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 5 5 7】



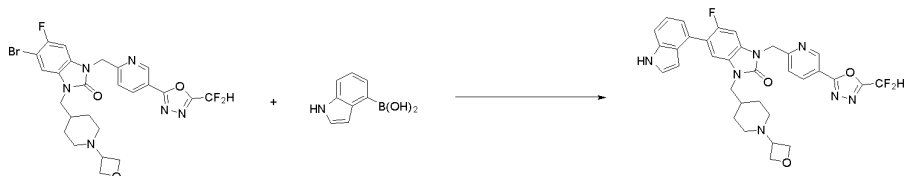
【1 7 7 2】

ステップ5で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(3.450g、6.421mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.722g、12.841mmol)、およびオキセタン-3-オン(1.388g、19.262mmol)を室温でジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.210g、84.3%)を褐色固体として得た。

【1 7 7 3】

【ステップ7】化合物289の合成

【化 5 5 8】



【1 7 7 4】

ステップ6で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.253mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸(0.049g、0.303mmol)、炭酸セシウム(0.165g、0.506mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008g、0.013mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.1mL)/水(0.7mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.081g、50.9%)を褐色固体として得た。

【1 7 7 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.91 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz,

1 H), 6.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.59 (td, J = 12.1, 5.9 Hz, 4H), 3.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.72 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.51 – 1.41 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 631.5 (M⁺ + 1)。

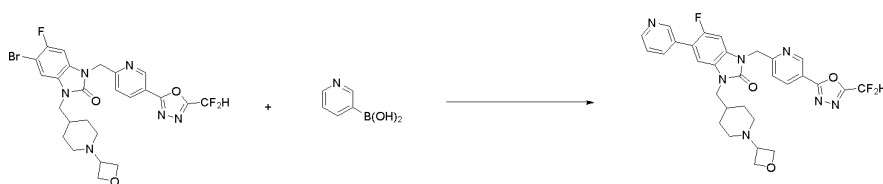
【1776】

実施例290：化合物290の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1777】

【ステップ1】化合物290の合成

【化559】



【1778】

化合物289のステップ6で製造された5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.253mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.037g、0.303mmol)、炭酸セシウム(0.165g、0.506mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.008g、0.013mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2.1mL)/水(0.7mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.035g、23.7%)を褐色固体として得た。

【1779】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (td, J = 12.2, 6.0 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 2.74 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 4H), 1.52 – 1.42 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 592.5 (M⁺ + 1)。

【1780】

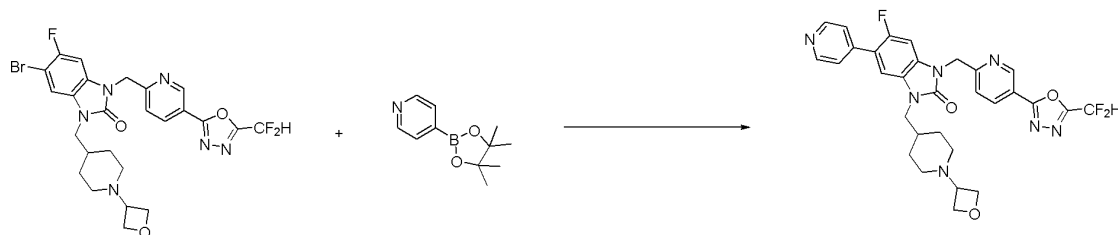
実施例291：化合物291の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,

3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1781】

【ステップ1】化合物291の合成

【化560】



10

【1782】

化合物289のステップ6で製造された5-ブromo-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g, 0.253 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.062 g, 0.303 mmol)、炭酸セシウム (0.165 g, 0.506 mmol)、および[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g, 0.013 mmol)を室温で1, 4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g, 66.5%) を褐色固体として得た。

20

30

【1783】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.58 (td, J = 13.1, 6.6 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 592.6 (M⁺ + 1)。

40

【1784】

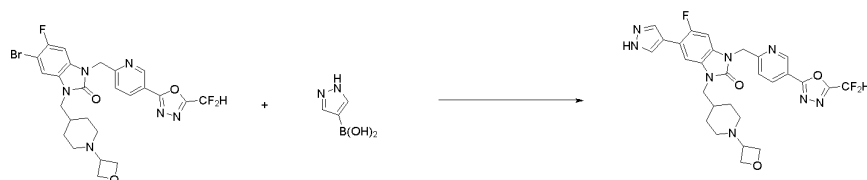
実施例292: 化合物292の合成、1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1785】

【ステップ1】化合物292の合成

50

【化 5 6 1】



【1 7 8 6】

化合物 2 8 9 のステップ 6 で製造された 5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.253 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (0.034 g、0.303 mmol)、炭酸セシウム (0.165 g、0.506 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.008 g、0.013 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.1 mL) / 水 (0.7 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.072 g、48.9%) を褐色固体として得た。

【1 7 8 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.63 (td, J = 14.8, 7.7 Hz, 4H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.78 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 581.3 (M⁺ + 1)。

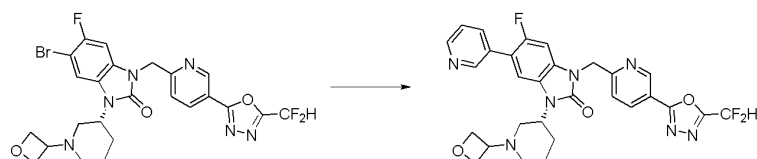
【1 7 8 8】

実施例 2 9 3: 化合物 2 9 3 の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1 7 8 9】

【ステップ 1】化合物 2 9 3 の合成

【化 5 6 2】



【1 7 9 0】

(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-((1-(オ

キセタン-3-イル) ピペリジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.173 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.025 g、0.207 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.006 g、0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.169 g、0.518 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.030 g、30.1%) を薄い褐色固体として得た。

【1791】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.27 - 5.26 (m, 2H), 4.70 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 3H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 2.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.92 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 578.6 (M⁺ + 1)。

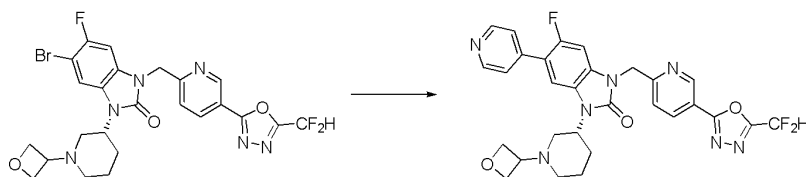
【1792】

実施例294: 化合物294の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1793】

【ステップ1】化合物294の合成

【化563】



【1794】

(R)-5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.173 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.025 g、0.207 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.006 g、0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.169 g、0.518 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混

合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.008g、8.0%）を褐色固体として得た。

【1795】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.31 – 5.22 (m, 2H), 4.73 – 4.69 (m, 1H), 4.66 – 4.64 (m, 3H), 4.46 – 4.42 (m, 1H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36 – 2.70 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.84 – 1.80 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 578.6 (M⁺ + 1)。

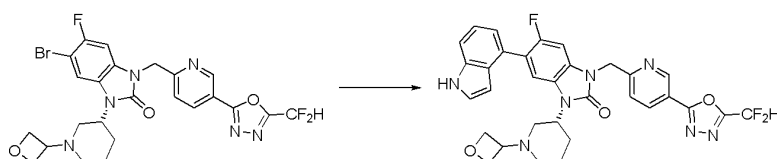
【1796】

実施例295：化合物295の合成、(R)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1797】

【ステップ1】化合物295の合成

【化564】



【1798】

(R)-5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.100g、0.173mmol）、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸（0.033g、0.207mmol）、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド（Pd(dtbpf)Cl₂、0.006g、0.009mmol）、および炭酸セシウム（0.169g、0.518mmol）を室温で1,4-ジオキサン（1.5mL）／水（0.5mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.013g、12.2%）を薄い褐色固体として得た。

【1799】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.43 – 8.39 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.83 (m, 2H), 6.48 – 6.47 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 2H), 4.70 – 4.63 (m, 4H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 1H);

LRMS (ES) m/z 616.2 ($\text{M}^+ + 1$).

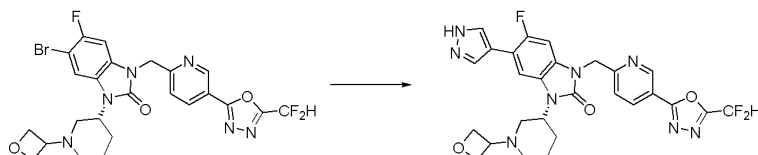
【1800】

実施例296：化合物296の合成、(R)-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1801】

【ステップ1】化合物296の合成

【化565】



【1802】

(R)-5-ブロモ-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.173 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (0.023 g, 0.207 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0.006 g, 0.009 mmol)、および炭酸セシウム (0.169 g, 0.518 mmol)を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL)/水 (0.5 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物 (0.008 g, 8.2%)を薄い褐色固体として得た。

【1803】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.24 – 5.24 (m, 2H), 4.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 3H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H)

), 2.76 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 3H), 1.90 – 1.87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 567.5 (M⁺ + 1)。

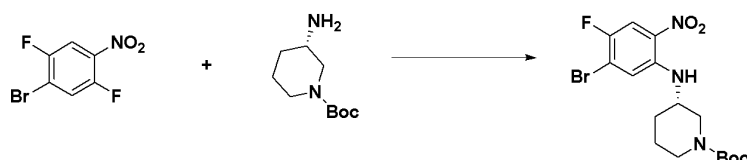
【1804】

実施例297：化合物297の合成、(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1805】

【ステップ1】tert-ブチル(S)-3-((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化566】



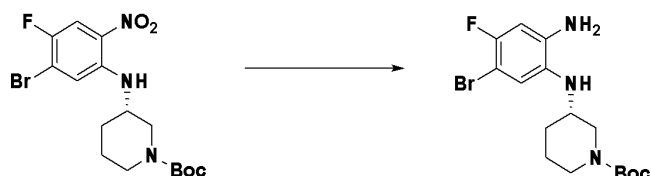
【1806】

1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(4.000g、16.807mmol)、tert-ブチル(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(3.757g、20.169mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.513mL、20.169mmol)を65℃でテトラヒドロフラン(30mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(5.140g、73.1%)を黄色固体として得た。

【1807】

【ステップ2】tert-ブチル(S)-3-((2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化567】



【1808】

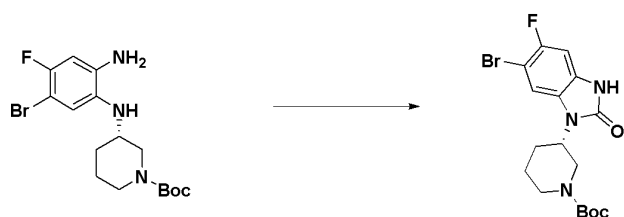
ステップ1で製造されたtert-ブチル(S)-3-((5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.140g、12.289mmol)を室温でエタノール(50mL)に溶かし、ラネーニッケルを徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(4.500g、94.3%、黄色固体)。

【1809】

【ステップ3】tert-ブチル(S)-3-(6-ブromo-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-

カルボキシレートの合成

【化568】



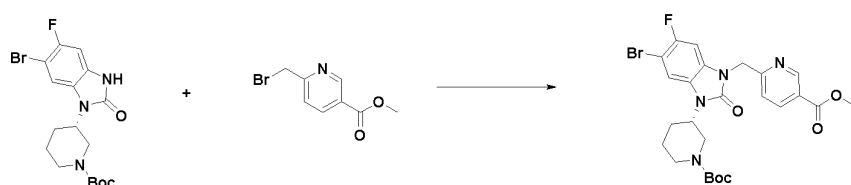
【1810】

ステップ2で製造されたtert-ブチル(S)-3-((2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.140g、13.238mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、3.220g、19.857mmol)を室温でテトラヒドロフラン(50mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(3.190g、58.2%)を白色固体として得た。

【1811】

【ステップ4】メチル(S)-6-((5-ブロモ-3-(1-(tert-ブトキシルカルボニル)ピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ニコチネートの合成

【化569】



【1812】

ステップ3で製造されたtert-ブチル(S)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.190g、7.700mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.462g、11.550mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。反応混合物にメチル6-(ブロモメチル)ニコチネート(2.126g、9.240mmol)を添加し、室温で18時間さらに撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、80gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(2.570g、59.2%)を白色発泡固体として得た。

【1813】

【ステップ5】tert-ブチル(S)-3-(6-ブロモ-5-フルオロ-3-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

10

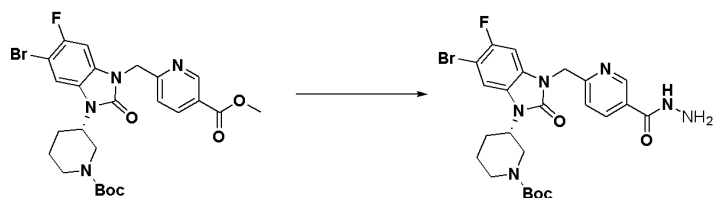
20

30

40

50

【化570】



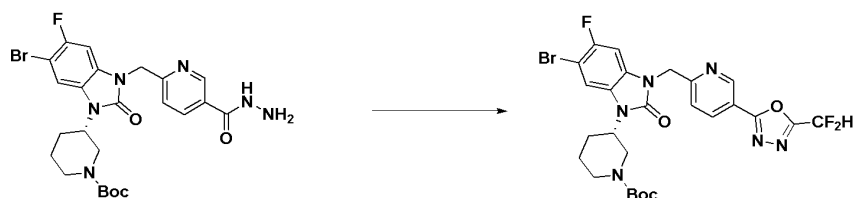
【1814】

ステップ4で製造されたメチル (S) - 6 - ((5 - ブロモ - 3 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ニコチネート (2.570 g、4.561 mmol) およびヒドラジン - 水和物 (4.434 mL、91.229 mmol) を 80 °C でエタノール (20 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (2.570 g、100.0%、白色固体)。

【1815】

【ステップ6】 tert - ブチル (S) - 3 - (6 - ブロモ - 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

【化571】



【1816】

ステップ5で製造された tert - ブチル (S) - 3 - (6 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 - ((5 - (ヒドラジンカルボニル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.700 g、4.792 mmol)、2, 2 - ジフルオロ酢酸無水物 (1.787 mL、14.376 mmol)、およびイミダゾール (0.979 g、14.376 mmol) を 45 °C でジクロロメタン (30 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、40 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 0% → 50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (2.400 g、80.3%) を白色発泡固体として得た。

【1817】

【ステップ7】 tert - ブチル (S) - 3 - (3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

10

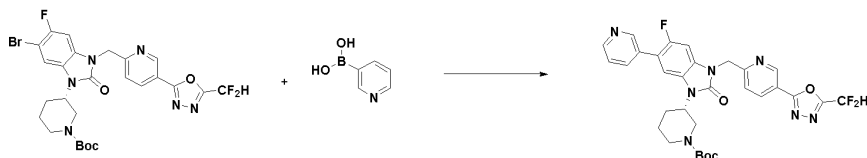
20

30

40

50

【化 5 7 2】



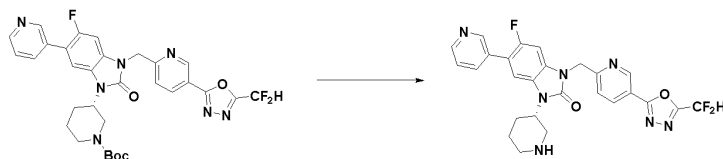
【1 8 1 8】

ステップ6で製造されたtert-ブチル(S)-3-(6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.600g、0.962mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.177g、1.444mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂, 0.070g、0.096mmol)、および炭酸セシウム(0.627g、1.925mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.410g、68.5%)を褐色オイルとして得た。

【1 8 1 9】

【ステップ8】(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 5 7 3】



【1 8 2 0】

ステップ7で製造されたtert-ブチル(S)-3-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.410g、0.660mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.505mL、6.596mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.360g、104.7%、黄色オイル)。

【1 8 2 1】

【ステップ9】化合物297の合成

10

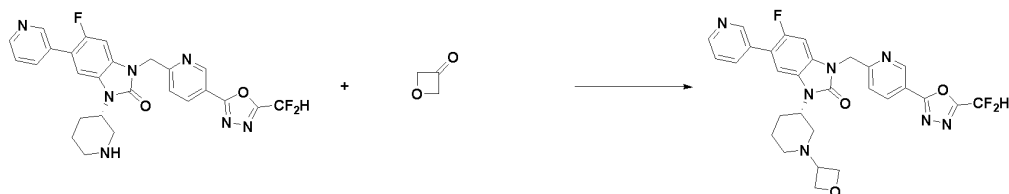
20

30

40

50

【化 5 7 4】



【1 8 2 2】

ステップ8で製造された (S) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0.144 g、0.276 mmol)、オキセタン - 3 - オン (0.040 g、0.552 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.117 g、0.552 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 10 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、62.7 %) を白色発泡固体として得た。

【1 8 2 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.85 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.70 ~ 4.62 (m, 4H), 4.50 ~ 4.47 (m, 1H), 3.62 ~ 3.59 (m, 1H), 2.92 ~ 2.78 (m, 2H), 2.72 ~ 2.67 (m, 1H), 2.33 ~ 2.29 (m, 1H), 2.04 ~ 1.81 (m, 4H)。

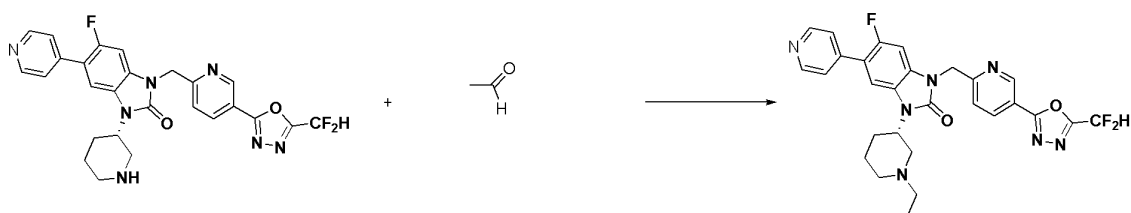
【1 8 2 4】

実施例 298: 化合物 298 の合成、(S) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (1 - エチルピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【1 8 2 5】

【ステップ1】 化合物 298 の合成

【化 5 7 5】



【1 8 2 6】

(S) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール -

２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－フルオロ－３－（ピペリジン－３－イル）－５－（ピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．１３９ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド（０．６５５ｍＬ、１１．７４１ｍｍｏｌ）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１１３ｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）を室温でジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ＳｉＯ₂、１２ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→１０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．１００ｇ、６８．３％）を白色発泡固体として得た。

【１８２７】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.90 ~ 7.87 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4.9, 0.4 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.61 ~ 4.54 (m, 1H), 3.22 ~ 3.07 (m, 2H), 2.88 ~ 2.82 (m, 1H), 2.64 ~ 2.57 (m, 2H), 2.41 ~ 2.37 (m, 1H), 2.14 ~ 2.03 (m, 1H), 1.98 ~ 1.86 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

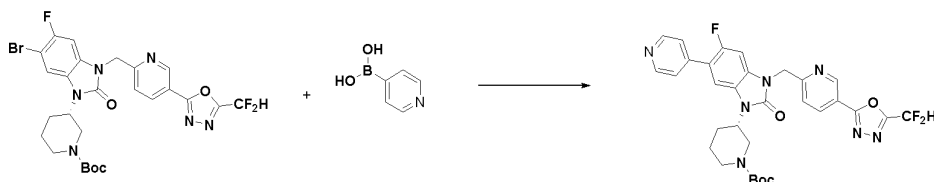
【１８２８】

実施例２９９：化合物２９９の合成、（Ｓ）－１－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－３－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン

【１８２９】

【ステップ１】tert-ブチル（Ｓ）－３－（３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－２－オキソ－６－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化５７６】



【１８３０】

tert-ブチル（Ｓ）－３－（６－ブromo－３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８００ｇ、１．２８３ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－イルボロン酸（０．２３７ｇ、１．９２５ｍｍｏｌ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（Pd(dppf)Cl₂、０．０９４ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（０．８３６ｇ、２．５６６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（９ｍＬ）／水（３ｍＬ）に混ぜ、マイクロ波を照射して１

00℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→100％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.514g、64.4％）を褐色オイルとして得た。

【1831】

【ステップ2】（S）-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化577】



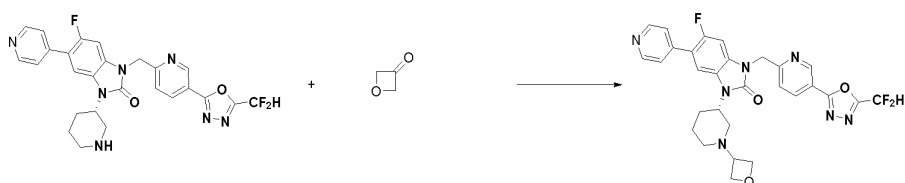
【1832】

ステップ1で製造されたtert-ブチル（S）-3-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-2-オキソ-6-（ピリジン-4-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.514g、0.827mmol）およびトリフルオロ酢酸（0.633mL、8.269mmol）を室温でジクロロメタン（10mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.450g、104.4％、黄色オイル）。

【1833】

【ステップ3】化合物299の合成

【化578】



【1834】

ステップ2で製造された（S）-1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.130g、0.249mmol）、オキセタン-3-オン（0.036g、0.499mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.106g、0.499mmol）を室温でジクロロメタン（10mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→10％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.080g、55.6％）を白色発泡固体として得た。

【1835】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.39 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.47 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.93 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 4.68 ~ 4.58 (m, 4H), 4.48 ~ 4.42 (m, 1H), 3.63 ~ 3.60 (m, 1H), 2.92 ~ 2.88 (m, 1H), 2.82 ~ 2.79 (m, 1H), 2.79 ~ 2.69 (m, 1H), 2.35 ~ 2.31 (m, 1H), 2.05 ~ 1.92 (m, 3H), 1.81 ~ 1.79 (m, 1H)。

10

【1836】

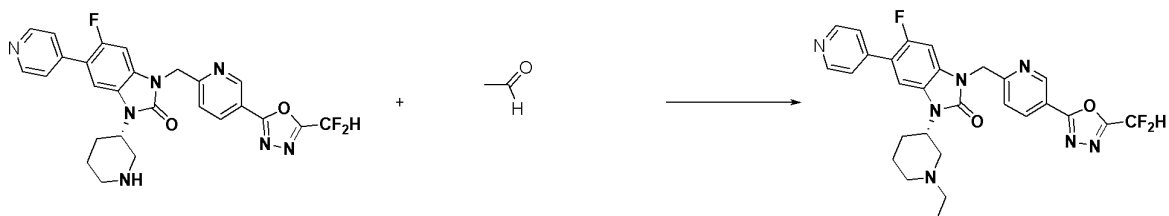
実施例300：化合物300の合成、(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(1-エチルピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1837】

【ステップ1】化合物300の合成

20

【化579】



【1838】

(S)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.168 g, 0.322 mmol)、アセトアルデヒド (0.791 mL, 14.191 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.137 g, 0.644 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.110 g, 62.1%) を白色発泡固体として得た。

30

40

【1839】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 8.65 ~ 8.64 (m, 2H), 8.38 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.52 ~ 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.25 (s, 2H), 4.61 ~ 4.55 (m, 1H), 3.25 ~ 3.21 (m, 1H), 3.12 ~ 3.09 (m, 1H), 2.89 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.67 ~ 2.60 (m, 2H),

50

2.45 ~ 2.40 (m, 1H), 2.21 ~ 2.15 (m, 1H), 2.18 ~ 1.87 (m, 3H), 1.20 ~ 1.15 (m, 3H)。

【1840】

実施例301：化合物301の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1841】

【ステップ1】tert-ブチル4-(((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化580】



【1842】

1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(0.300g、1.886mmol)、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.525g、2.451mmol)、炭酸カリウム(0.521g、3.771mmol)、およびヨウ化カリウム(0.031g、0.189mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(7mL)に溶かした溶液を80℃で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセート／ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.484g、72.6%)を橙色固体として得た。

【1843】

【ステップ2】tert-ブチル4-(((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化581】



【1844】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.484g、1.370mmol)をメタノール(13mL)に溶かし、室温で撹拌した後、同じ温度で10%-Pd/C(50mg)を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.426g、96.2%、褐色固体)。

【1845】

【ステップ3】tert-ブチル4-((5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシ

10

20

30

40

50

レート合成

【化582】



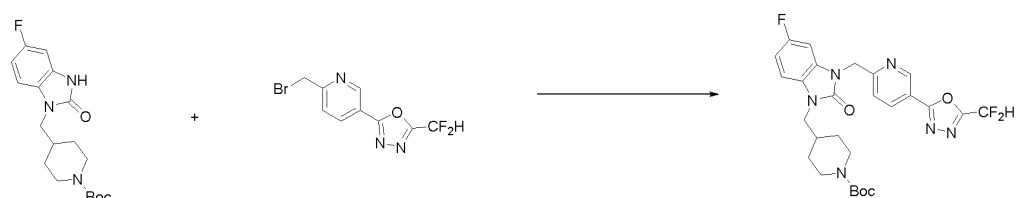
【1846】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.426g、1.317mmol)、トリエチルアミン(0.184mL、1.317mmol)、および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、0.256g、1.581mmol)を室温でジクロロメタン(7mL)に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.154g、33.5%)を褐色固体として得た。

【1847】

【ステップ4】tert-ブチル4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化583】



【1848】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-((5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.154g、0.441mmol)、水素化ナトリウム(60.00%、0.026g、0.661mmol)、および2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.141g、0.485mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶かした溶液を0℃で10分間攪拌し、室温で3時間さらに攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.150g、60.9%)を白色固体として得た。

【1849】

【ステップ5】3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

10

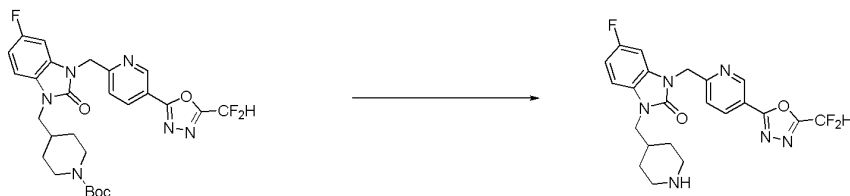
20

30

40

50

【化 5 8 4】



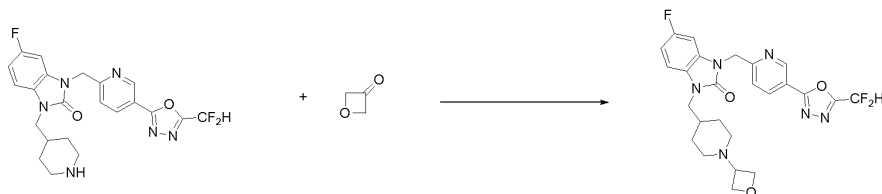
【1 8 5 0】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.150g、0.269mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.206mL、2.685mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.120g、97.5%、褐色固体)。

【1 8 5 1】

【ステップ6】化合物301の合成

【化 5 8 5】



【1 8 5 2】

ステップ5で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.120g、0.262mmol)、オキセタン-3-オン(0.057g、0.785mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.111g、0.524mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.087g、64.5%)を褐色固体として得た。

【1 8 5 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.71 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.58 (td, J = 12.7, 6.3 Hz, 4H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.72 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 4H), 1.49 – 1.39 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 515.5 (M⁺ + 1)。

【1 8 5 4】

10

20

30

40

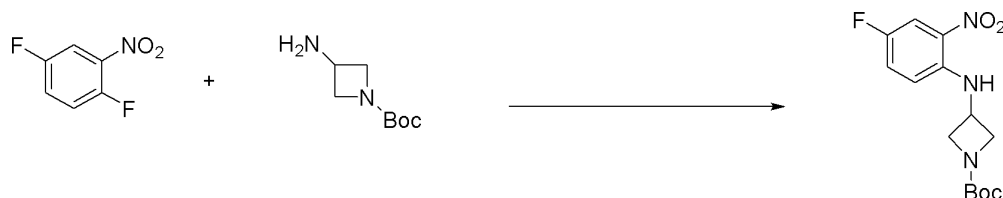
50

実施例 302：化合物 302 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1855】

【ステップ1】tert-ブチル3-((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化586】



10

【1856】

1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (0.300 g、1.886 mmol)、tert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート (0.422 g、2.451 mmol)、炭酸カリウム (0.521 g、3.771 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.031 g、0.189 mmol) を室温でN,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.571 g、97.3%) を橙色固体として得た。

20

【1857】

【ステップ2】tert-ブチル3-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化587】



30

【1858】

ステップ1で製造されたtert-ブチル3-((4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.571 g、1.834 mmol) をメタノール (16 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度で10%-Pd/C (50 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.532 g、103.2%、褐色固体)。

40

【1859】

【ステップ3】tert-ブチル3-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化588】



【1860】

ステップ2で製造されたtert-ブチル3-((2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.532g、1.891mmol)、トリエチルアミン(0.264mL、1.891mmol)、および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、0.368g、2.269mmol)を室温でジクロロメタン(8mL)に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.222g、38.3%)を褐色固体として得た。

【1861】

【ステップ4】1-(アゼチジン-3-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化589】



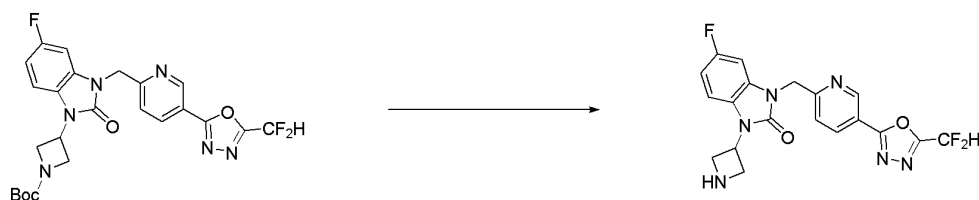
【1862】

ステップ3で製造されたtert-ブチル3-((3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.320g、0.620mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.474mL、6.196mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.250g、96.9%、褐色固体)。

【1863】

【ステップ5】1-(アゼチジン-3-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化590】



【1864】

ステップ4で製造されたtert-ブチル3-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.320g、0.620mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.474mL、6.196mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液を同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.250g、96.9%、褐色固体)。

10

【1865】

【ステップ6】化合物302の合成

【化591】



20

【1866】

ステップ5で製造された1-(アゼチジン-3-イル)-3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.250g、0.600mmol)、オキセタン-3-オン(0.130g、1.801mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.255g、1.201mmol)を室温でジクロロメタン(3mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.038g、13.4%)を褐色固体として得た。

30

【1867】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 6.6, 5.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 3H), 3.82 (t, J = 8.3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 473.5 (M⁺ + 1)。

40

【1868】

実施例303:化合物303の合成、1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1869】

【ステップ1】化合物303の合成

50

【化 5 9 2】



【1 8 7 0】

化合物 1 4 7 のステップ 4 で製造された 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 1 8 m m o l) 、 ニコチンアルデヒド (0 . 0 7 0 g 、 0 . 6 5 3 m m o l) 、 およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 9 2 g 、 0 . 4 3 5 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 6 2 g 、 5 1 . 5 %) を黄色固体として得た。

【1 8 7 1】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 2 3 (d d , J = 2 . 1 , 0 . 7 H z , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 4 7 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (t d , J = 4 . 8 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 8 . 2 , 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 6 . 9 1 (t , J = 5 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 2 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 3 . 5 6 (s , 2 H) , 3 . 4 1 (s , 3 H) , 3 . 0 3 (t , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 0 (m , 4 H) ; L R M S (E S) m / z 5 5 1 . 4 (M ⁺ + 1) 。

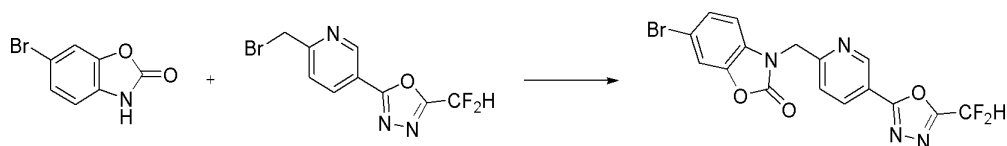
【1 8 7 2】

実施例 3 0 4 : 化合物 3 0 4 の合成、 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【1 8 7 3】

【ステップ 1】 6 - ブロモ - 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オンの合成

【化 5 9 3】



【1 8 7 4】

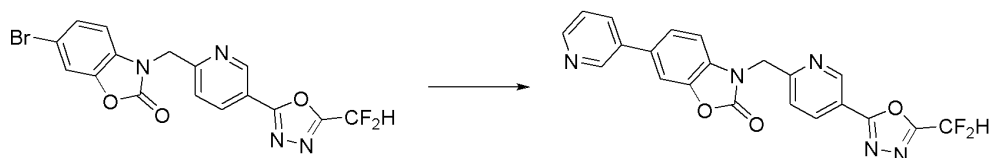
6 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (1 . 0 0 0 g 、 4 . 6 7 2 m m o l) 、 2 - (6 - (ブロモメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (1 . 4 9 1 g 、 5 . 1 4 0 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 9 6 9 g 、 7 . 0 0 9 m m o l) 、 およびヨウ化カリウム (0 . 0 7 8 g 、 0 . 4 6 7 m m o l) を室温で N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) に溶かした溶液

を 100℃で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にメタノールを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、メタノールで洗浄および乾燥して、表題化合物 (1.250 g、63.2%) を薄い黄色固体として得た。

【1875】

【ステップ 2】化合物 304 の合成

【化 594】



10

【1876】

ステップ 1 で製造された 6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g、0.236 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.035 g、0.284 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.008 g、0.012 mmol)、および炭酸セシウム (0.231 g、0.709 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 10% → 40%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.008 g、8.0%) を薄い褐色固体として得た。

20

【1877】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 75.5, 1.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 – 6.83 (m, 1H), 5.19 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 422.4 (M⁺ + 1)。

30

【1878】

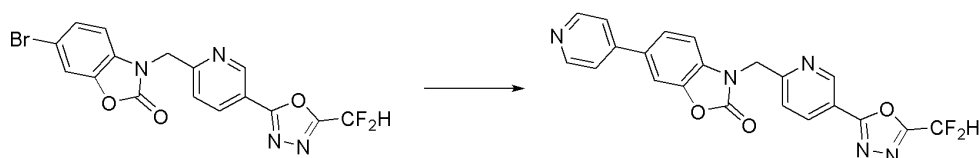
実施例 305: 化合物 305 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

40

【1879】

【ステップ 1】化合物 305 の合成

【化 595】



50

【1880】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.236mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.035g、0.284mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.008g、0.012mmol)、および炭酸セシウム(0.231g、0.709mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.5mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→40%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.012g、12.1%)を褐色固体として得た。

10

【1881】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 422.4 (M⁺ + 1)。

20

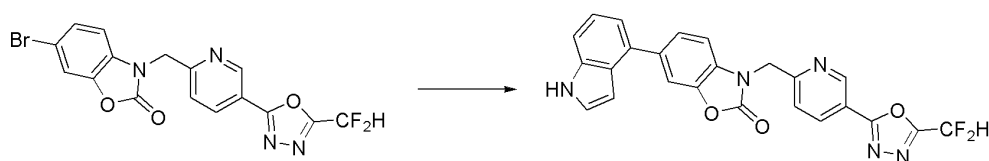
【1882】

実施例306:化合物306の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1883】

[ステップ1] 化合物306の合成

【化596】



30

【1884】

6-ブロモ-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.236mmol)、(1H-インドール-4-イル)ボロン酸(0.046g、0.284mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.008g、0.012mmol)、および炭酸セシウム(0.231g、0.709mmol)を室温で1,4-ジオキサン(1.5mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=5%→20%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.007g、6.4%)を褐色固体として得た。

40

【1885】

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.38 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 – 6.83 (m, 2H), 6.70 – 6.68 (m, 1H), 5.30 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 460.5 (M⁺ + 1)。

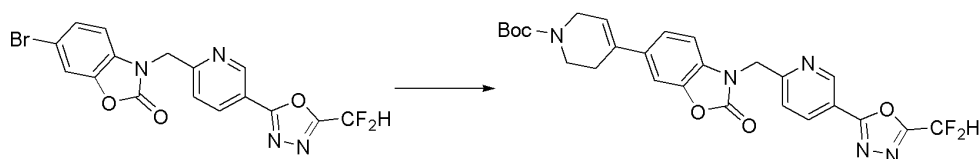
【 1 8 8 6 】

実施例 307: 化合物 307 の合成、tert-ブチル 4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1887】

【ステップ1】 tert-ブチル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 5 9 7】



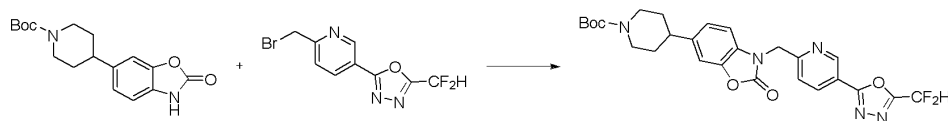
【 1 8 8 8 】

6-ブロモ-3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.800g、1.890mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.701g、2.269mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.062g、0.095mmol)、および炭酸セシウム(1.848g、5.671mmol)を室温で1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.286g、28.8%)を黄色固体として得た。

【 1 8 8 9 】

[ステップ2] 化合物307の合成

【化 5 9 8】



【 1 8 9 0 】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.390g、1

． 225 mmol)、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.391 g、1.347 mmol)、炭酸カリウム(0.254 g、1.837 mmol)、およびヨウ化カリウム(0.020 g、0.122 mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィ法(SiO₂、12 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→40%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.116 g、18.0%)を黄色固体として得た。

10

【1891】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 2.81 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 428.4 (M⁺ + 1)。

20

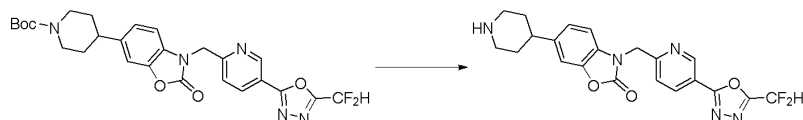
【1892】

実施例308:化合物308の合成、3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1893】

[ステップ1] 化合物308の合成

【化599】



30

【1894】

tert-ブチル4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.116 g、0.220 mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.118 mL、1.539 mmol)を室温でジクロロメタン(3 mL)に溶かした溶液を同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なしに得た(0.093 g、99.0%、黄色固体)。

40

【1895】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.78 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.70 - 2.6388 (m, 1H), 1.84 - 1.83 (m, 2H), 1.72

50

— 1.64 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 428.5 ($M^+ + 1$).

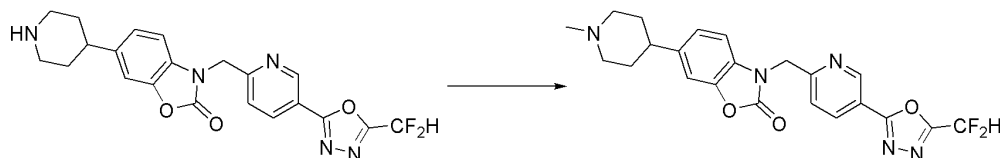
【1896】

実施例309：化合物309の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1897】

【ステップ1】化合物309の合成

【化600】



10

【1898】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.090g、0.211mmol)およびホルムアルデヒド(37.00% solution、0.024mL、0.316mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.089g、0.421mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.026g、28.0%)を薄い黄色オイルとして得た。

20

【1899】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.53 – 2.48 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.47 – 1.25 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 442.3 ($M^+ + 1$).

30

【1900】

実施例310：化合物310の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(1H-インドール-4-イル)-3-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

40

【1901】

【ステップ1】5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

50

【化 6 0 1】



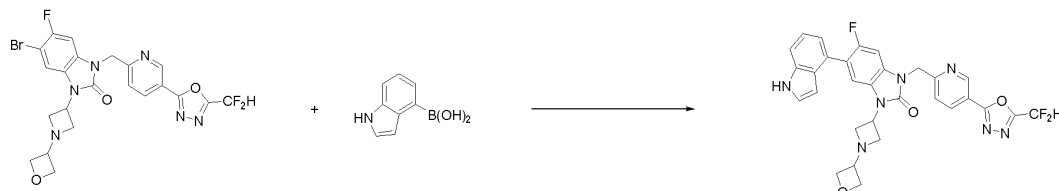
【1 9 0 2】

化合物 2 5 7 のステップ 5 で製造された 1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 6 - ブロモ - 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (2.390 g、4.826 mmol)、オキセタン - 3 - オン (0.695 g、9.651 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.046 g、9.651 mmol) を室温でジクロロメタン (45 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.530 g、19.9 %) を白色固体として得た。

【1 9 0 3】

【ステップ 2】 化合物 3 1 0 の合成

【化 6 0 2】



【1 9 0 4】

ステップ 1 で製造された 5 - ブロモ - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0.150 g、0.272 mmol)、(1 H - インドール - 4 - イル) ボロン酸 (0.053 g、0.326 mmol)、[1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (0.009 g、0.014 mmol)、および炭酸セシウム (0.177 g、0.544 mmol) を室温で 1, 4 - ジオキサン (2 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.115 g、71.7 %) を褐色固体として得た。

【1 9 0 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6

. 46 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.67 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 3H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 588.7 (M⁺ + 1)。

【1906】

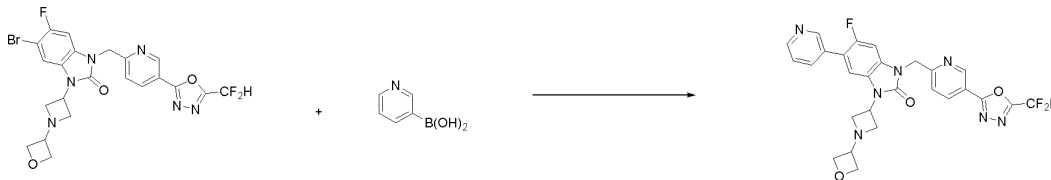
実施例311：化合物311の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

【1907】

【ステップ1】化合物311の合成

【化603】



【1908】

20

化合物310のステップ1で製造された5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.272mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.040g、0.326mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.007g、0.014mmol)、および炭酸セシウム(0.177g、0.544mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2mL)/水(0.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.087g、58.4%)を褐色固体として得た。

30

【1909】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 3H), 3.82 (t, J = 8.1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 550.6 (M⁺ + 1)。

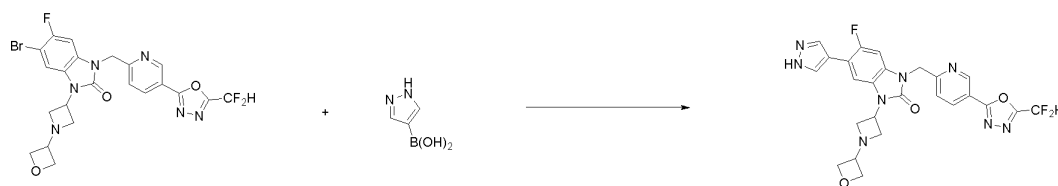
40

【1910】

実施例312：化合物312の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール

50

－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン
 【１９１１】
 【ステップ１】化合物３１２の合成
 【化６０４】



10

【１９１２】

化合物３１０のステップ１で製造された５－ブromo－１－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－フルオロ－３－（１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－オン（０．１５０ｇ、０．２７２mmol）、（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（０．０３７ｇ、０．３２６mmol）、[１，１’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリド（０．００９ｇ、０．０１４mmol）、および炭酸セシウム（０．１７７ｇ、０．５４４mmol）を室温で１，４－ジオキサン（２mL）／水（０．５mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して１００℃で２０分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、４gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→５％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０７４ｇ、５０．２％）を褐色固体として得た。

20

【１９１３】

¹H NMR（４００ MHz，CH₃OD）δ ９．１９（d，J＝１．６ Hz，１H），８．４６（dd，J＝８．２，２．２ Hz，１H），８．０１（s，２H），７．８８（d，J＝６．２ Hz，１H），７．６０（d，J＝８．１ Hz，１H），７．２２（t，J＝５１．６ Hz，１H），６．９９（d，J＝１０．６ Hz，１H），５．３１（s，２H），５．２３－５．１５（m，１H），４．９０－４．７９（m，２H），４．６５（dd，J＝６．９，４．９ Hz，２H），４．１８（t，J＝７．７ Hz，２H），４．１３－４．０８（m，１H），３．９６（t，J＝８．３ Hz，２H）；LRMS（ES）m/z ５３９．５（M⁺＋１）。

30

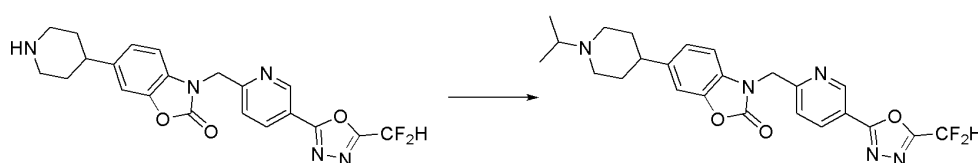
【１９１４】

実施例３１３：化合物３１３の合成、３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン

40

【１９１５】

【ステップ１】化合物３１３の合成
 【化６０５】



【１９１６】

50

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.234mmol)およびアセトン(0.020g、0.351mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.099g、0.468mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.036g、32.8%)を橙色固体として得た。

10

【1917】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 3.16 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (td, J = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 470.5 (M⁺ + 1)。

20

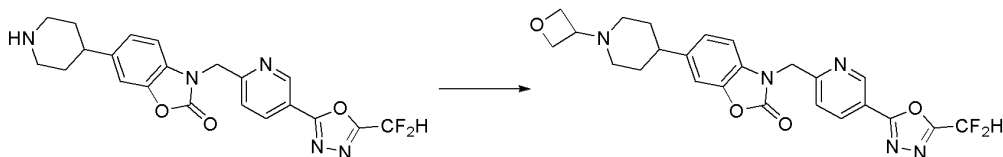
【1918】

実施例314:化合物314の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1919】

【ステップ1】化合物314の合成

【化606】



30

【1920】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.234mmol)およびオキセタン-3-オン(0.025g、0.351mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.099g、0.468mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮した後、得られたものを再度クロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/1%-ヘキサン水溶液=70%→100%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.062g、54.8%)を黄色固体として得た。

40

【1921】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7

50

. 53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.70 – 4.64 (m, 4H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 1.97 – 1.77 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 484.5 ($M^+ + 1$).

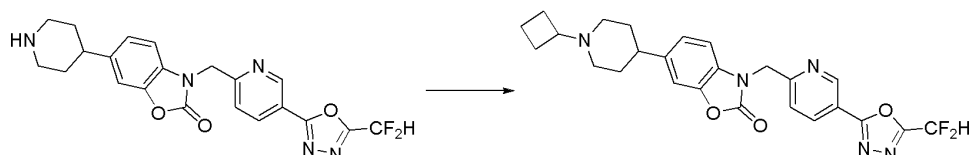
【1922】

実施例315：化合物315の合成、6-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1923】

【ステップ1】化合物315の合成

【化607】



【1924】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.234mmol)およびシクロブタノン(0.025g、0.351mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.099g、0.468mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.025g、22.2%)を褐色固体として得た。

【1925】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 3H), 2.02 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 482.6 ($M^+ + 1$).

【1926】

実施例316：化合物316の合成、tert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1927】

【ステップ1】4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノールの合成

10

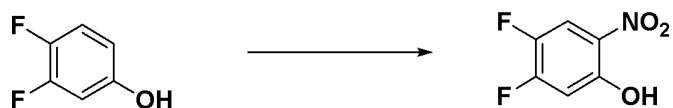
20

30

40

50

【化608】



【1928】

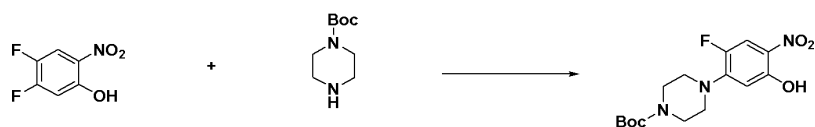
3,4-ジフルオロフェノール (7.160 g、55.039 mmol) および硝酸鉄 (III)・9H₂O (22.236 g、55.039 mmol) を室温でエタノール (50 mL) に混ぜた混合物を16時間加熱還流した後に室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にエチルアセレート (20 mL) およびヘキサン (10 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (7.850 g、81.5%) を黄色固体として得た。

10

【1929】

【ステップ2】tert-ブチル4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化609】



20

【1930】

ステップ1で製造された4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノール (7.850 g、44.834 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (16.702 g、89.668 mmol)、および炭酸カリウム (12.393 g、89.668 mmol) を室温でトルエン (50 mL) に混ぜた混合物を18時間加熱還流した後に室温に下げ、反応混合物に水を注ぎ、エチルアセレートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にエチルアセレート (20 mL) およびヘキサン (10 mL) を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (8.300 g、54.2%) を黄色固体として得た。

30

【1931】

【ステップ3】tert-ブチル4-(4-アミノ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化610】



40

【1932】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.780 g、2.285 mmol) を室温でエタノール (50 mL) に溶かし、ランゲニッケルを徐々に加えた後、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.500 g、70.3%、白色固体)。

【1933】

【ステップ4】tert-ブチル4-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 6 1 1】



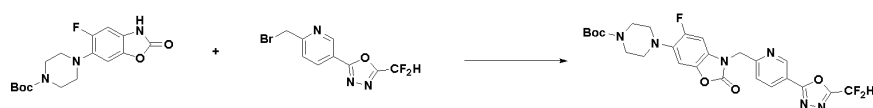
【1934】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(4-アミノ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.500g、1.606mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI、0.391g、2.409mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.205g、37.8%)を白色固体として得た。

【1935】

【ステップ5】化合物316の合成

【化 6 1 2】



【1936】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.205g、0.608mmol)を0℃でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(60.00%、0.028g、0.699mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物に2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.212g、0.729mmol)を添加し、室温で2時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.200g、60.2%)を黄色固体として得た。

【1937】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.16 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H)。

【1938】

実施例317: 化合物317の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1939】

10

20

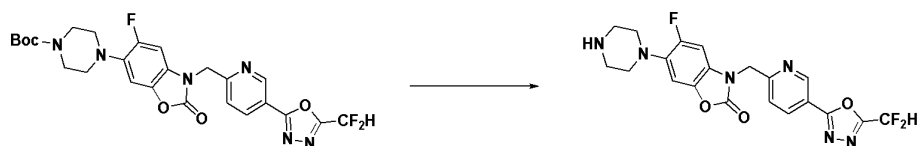
30

40

50

【ステップ１】 ３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オンの合成

【化６１３】



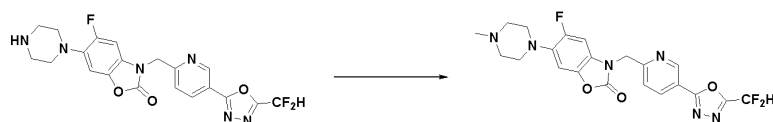
【１９４０】

tert-ブチル ４－（３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．３００g、０．５４９mmol）およびトリフルオロ酢酸（０．４２０mL、５．４８９mmol）を室温でジクロロメタン（１０mL）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（０．２１０g、８５．７％、黄色固体）。

【１９４１】

【ステップ２】 化合物 ３１７ の合成

【化６１４】



【１９４２】

ステップ１で製造された３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン（０．１１０g、０．２４６mmol）、ホルムアルデヒド（３７．００％ solution、０．０３７mL、０．４９３mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１０４g、０．４９３mmol）を室温でジクロロメタン（１０mL）に溶かした溶液を同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、１２gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝０％→３０％）で精製および濃縮して、表題化合物（０．０６１g、５３．８％）を白色固体として得た。

【１９４３】

¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃） δ ９．３０（dd，J＝２．２，０．７ Hz，１H），８．４１（dd，J＝８．２，２．２ Hz，１H），７．５４（dd，J＝８．２，０．６ Hz，１H），７．０８（s，０．２５H），６．９５（d，J＝６．９ Hz，１H），６．９５（s，０．５H），６．８２（s，０．２５H），６．８０（d，J＝１０．７ Hz，１H），５．１６（s，２H），３．０７（t，J＝４．７ Hz，４H），２．６７～２．６３（m，４H），２．３７（s，３H）。

【１９４４】

実施例 ３１８：化合物 ３１８ の合成、３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，

10

20

30

40

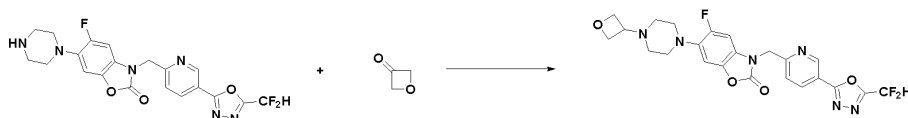
50

3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【1945】

【ステップ1】化合物318の合成

【化615】



10

【1946】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g, 0.224mmol)、3-オキセタン(0.026mL, 0.448mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.095g, 0.448mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.040g, 35.5%)を白色固体として得た。

20

【1947】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.96 ~ 6.95 (m, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.82 ~ 6.80 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 ~ 4.64 (m, 4H), 3.62 ~ 3.56 (m, 1H), 3.10 ~ 3.08 (m, 4H), 2.55 ~ 2.52 (m, 4H)。

30

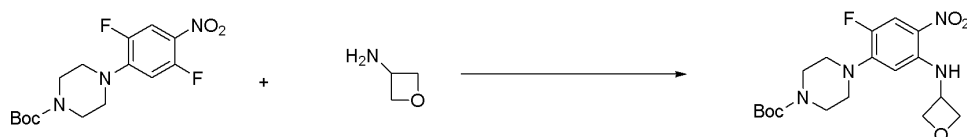
【1948】

実施例319:化合物319の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1949】

【ステップ1】tert-ブチル4-(2-フルオロ-4-ニトロ-5-(オキセタン-3-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化616】



40

【1950】

tert-ブチル4-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(4.640g, 13.515mmol)、オキセタン-3-アミン(1.087g, 14.866mmol)、炭酸カリウム(3.736g, 27.029mmol)、およびヨウ化カリウム(0.224g, 1.351mmol)を室温でN, N

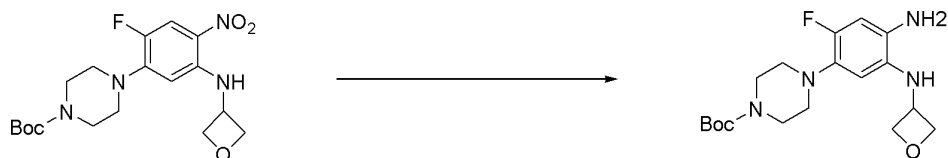
50

ージメチルホルムアミド（60 mL）に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（5.520 g、103.0%、黄色固体）。

【1951】

【ステップ2】tert-ブチル4-（4-アミノ-2-フルオロ-5-（オキセタン-3-イルアミノ）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【化617】



10

【1952】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-（2-フルオロ-4-ニトロ-5-（オキセタン-3-イルアミノ）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（5.520 g、13.925 mmol）をメタノール（60 mL）に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度で10%-Pd/C（550 mg）を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した（4.870 g、95.4%、紫色固体）。

20

【1953】

【ステップ3】tert-ブチル4-（6-フルオロ-3-（オキセタン-3-イル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【化618】



30

【1954】

ステップ2で製造されたtert-ブチル4-（4-アミノ-2-フルオロ-5-（オキセタン-3-イルアミノ）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（4.870 g、13.290 mmol）、トリエチルアミン（1.852 mL、13.290 mmol）、および1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI、2.801 g、17.277 mmol）を室温でジクロロメタン（70 mL）に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、80 gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（4.710 g、90.3%）を紫色固体として得た。

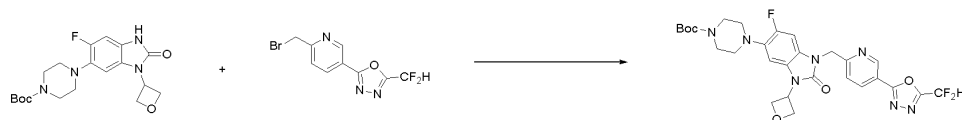
40

【1955】

【ステップ4】tert-ブチル4-（1-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-フルオロ-3-（オキセタン-3-イル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

50

【化 6 1 9】



【1 9 5 6】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.000g、5.096mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)に溶かし、0℃で水素化ナトリウム(60.00%、0.306g、7.645mmol)を添加して同じ温度で30分間攪拌し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、40gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=30%→70%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.960g、63.9%)を褐色固体として得た。

【1 9 5 7】

[ステップ5] 1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化 6 2 0】



【1 9 5 8】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.960g、3.258mmol)およびトリフルオロ酢酸(2.495mL、32.580mmol)を室温でジクロロメタン(20mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→30%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.000g、61.2%)を褐色固体として得た。

【1 9 5 9】

[ステップ6] 化合物319の合成

【化 6 2 1】



【1 9 6 0】

ステップ5で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキ

サジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.199mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.085g、0.399mmol)、およびホルムアルデヒド(0.018g、0.598mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.077g、75.0%)を薄い黄色固体として得た。

10

【1961】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 12.0, 7.7 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.66 – 5.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.14 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.70 – 2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 516.3 (M⁺ + 1)。

【1962】

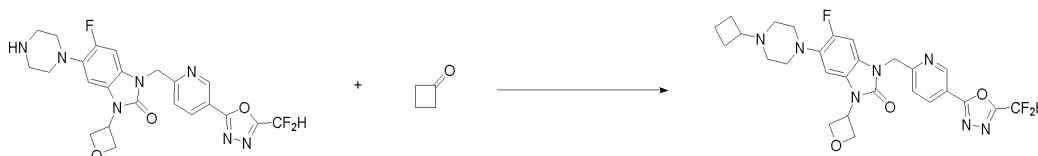
20

実施例320:化合物320の合成、5-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1963】

【ステップ1】化合物320の合成

【化622】



30

【1964】

化合物319のステップ5で製造された1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.199mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.085g、0.399mmol)、およびシクロブタノン(0.042g、0.598mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.073g、66.3%)を薄い黄色固体として得た。

40

【1965】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H)

50

, 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.19 – 5.10 (m, 4H), 3.11 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.70 – 2.45 (m, 4H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 556.3 (M⁺ + 1)。

【1966】

実施例321：化合物321の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

【1967】

【ステップ1】化合物321の合成

【化623】



【1968】

20

化合物319のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.100g、0.199mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.085g、0.399mmol)、およびオキセタン-3-オン(0.043g、0.598mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィ法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.081g、72.5%)を薄い黄色固体として得た。

30

【1969】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.14 (td, J = 9.8, 5.3 Hz, 4H), 4.66 (td, J = 12.1, 5.9 Hz, 4H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.13 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.70 – 2.50 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 558.3 (M⁺ + 1)。

40

【1970】

実施例322：化合物322の合成、5-(4-((1H-インドール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1971】

【ステップ1】化合物322の合成

50

【化 6 2 4】



【1 9 7 2】

化合物 3 1 9 のステップ 5 で製造された 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 9 9 m m o l) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 8 5 g 、 0 . 3 9 9 m m o l) 、 および 1 H - インドール - 4 - カルバルデヒド (0 . 0 8 7 g 、 0 . 5 9 8 m m o l) を室温でジクロロメタン (2 m L) に溶かした溶液を同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂ 、 4 g カートリッジ ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0 . 0 7 8 g 、 6 1 . 9 %) を薄い黄色固体として得た。

【1 9 7 3】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 2 7 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , J = 8 . 1 , 2 . 2 H z , 2 H) , 7 . 4 0 (t , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 3 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (t , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 0 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (t , J = 5 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 7 3 (m , 1 H) , 5 . 6 6 - 5 . 5 9 (m , 1 H) , 5 . 1 9 (s , 2 H) , 5 . 1 2 (d , J = 6 . 8 H z , 4 H) , 3 . 8 8 (s , 2 H) , 3 . 1 0 (t , J = 4 . 3 H z , 4 H) , 2 . 8 0 - 2 . 6 0 (m , 4 H) ; L R M S (E S) m / z 6 3 2 . 4

(M ⁺ + 1) 。

【1 9 7 4】

実施例 3 2 3 : 化合物 3 2 3 の合成、 5 - (4 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン

【1 9 7 5】

【ステップ 1】 化合物 3 2 3 の合成

【化 6 2 5】



【1 9 7 6】

化合物 3 1 9 のステップ 5 で製造された 1 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 9 9 m m o l) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 8 5 g 、 0 . 3 9 9 m m o l) 、 および 1

H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.057 g、0.598 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 10%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.094 g、80.7%) を薄い黄色固体として得た。

【1977】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 6.92 (t, J = 50.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.20 – 3.00 (m, 4H), 2.80 – 2.50 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 582.3 (M⁺ + 1)。

10

【1978】

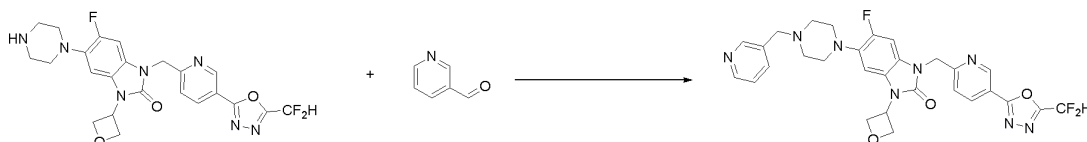
実施例 324: 化合物 324 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

20

【1979】

【ステップ 1】化合物 324 の合成

【化 626】



【1980】

化合物 319 のステップ 5 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g、0.199 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.085 g、0.399 mmol)、およびニコチンアルデヒド (0.064 g、0.598 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.085 g、72.0%) を薄い黄色固体として得た。

30

40

【1981】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.16 – 5.10 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.10 (t, J =

50

4.4 Hz, 4H), 2.80 – 2.60 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 593.6 ($M^+ + 1$).

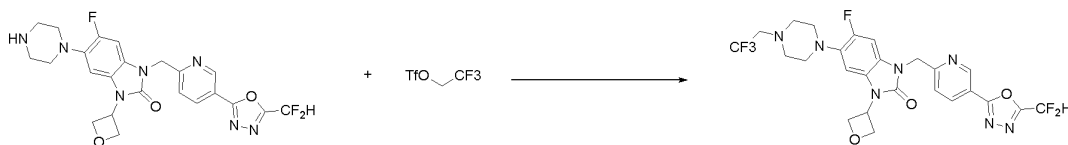
【1982】

実施例325：化合物325の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1983】

【ステップ1】化合物325の合成

【化627】



【1984】

化合物319のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-(オキセタン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.100 g, 0.199 mmol)、トリエチルアミン (0.056 mL, 0.399 mmol)、および2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.093 g, 0.399 mmol)を室温でジクロロメタン (2 mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物 (0.102 g, 87.3%)を薄い黄色固体として得た。

【1985】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.67 – 5.60 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 – 5.11 (m, 4H), 3.12 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.04 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 4.5 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 584.2 ($M^+ + 1$).

【1986】

実施例326：化合物326の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フルオロ-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1987】

【ステップ1】化合物326の合成

【化628】



10

20

30

40

50

【1988】

5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.293mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.054g、0.440mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.019g、0.029mmol)、および炭酸セシウム(0.239g、0.733mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→10%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.060g、40.1%)を褐色オイルとして得た。

【1989】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 ~ 8.61 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.88 ~ 7.86 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.13 ~ 7.11 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 4.15 ~ 4.11 (m, 2H), 2.79 ~ 2.75 (m, 2H), 2.40 (s, 6H)。

【1990】

実施例327:化合物327の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フルオロ-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1991】

[ステップ1] 化合物327の合成

【化629】



【1992】

5-ブロモ-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.150g、0.293mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.054g、0.440mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.019g、0.029mmol)、および炭酸セシウム(0.239g、0.733mmol)を1,4-ジオキサン(9mL)/水(3mL)に混ぜ、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、

12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％→10％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.050 g、33.5％）を褐色オイルとして得た。

【1993】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.39 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.46 (m, 3H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H)。

10

【1994】

実施例328：化合物328の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【1995】

【ステップ1】tert-ブチル4-(2-フルオロ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化630】

20



【1996】

ピリジン-3-アミン（0.663 g、7.049 mmol）をテトラヒドロフラン（40 mL）に溶かし、温度を0℃に維持しつつ、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（26.00％、4.536 g、7.049 mmol）を徐々に加えて攪拌した後、tert-ブチル4-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート（2.200 g、6.408 mmol）を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、24 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝0％→100％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.504 g、18.8％）を赤色固体として得た。

30

【1997】

【ステップ2】tert-ブチル4-(4-アミノ-2-フルオロ-5-(ピリジン-3-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

40

【化631】



【1998】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(2-フルオロ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート（0.504 g

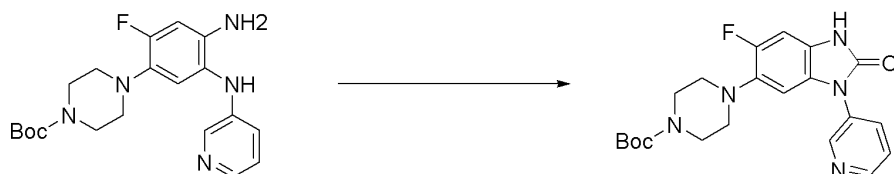
50

、1.207 mmol) をメタノール (5 mL) / テトラヒドロフラン (2 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度で10% - Pd/C (50 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素風船をつけて18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.460 g、98.3%、褐色固体)。

【1999】

【ステップ3】 tert-ブチル 4- (6-フルオロ-2-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレート の合成

【化632】



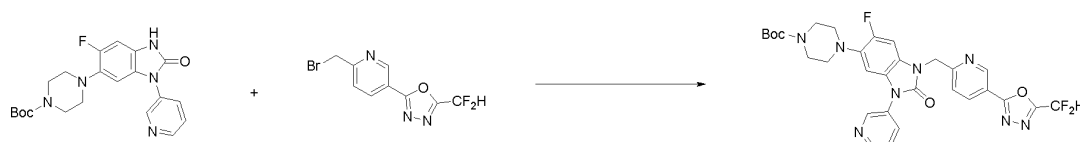
【2000】

ステップ2で製造された tert-ブチル 4- (4-アミノ-2-フルオロ-5- (ピリジン-3-イルアミノ) フェニル) ピペラジーン-1-カルボキシレート (0.430 g、1.110 mmol)、トリエチルアミン (0.155 mL、1.110 mmol)、および1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI、0.216 g、1.332 mmol) を室温でジクロロメタン (6 mL) に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→30%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.449 g、97.9%) を褐色固体として得た。

【2001】

【ステップ4】 tert-ブチル 4- (1- (5- (5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6-フルオロ-2-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレート の合成

【化633】



【2002】

ステップ3で製造された tert-ブチル 4- (6-フルオロ-2-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレート (0.440 g、1.064 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶かし、温度を0℃に維持しつつ、水素化ナトリウム (60.00%、0.064 g、1.596 mmol) を徐々に加え、30分間攪拌した後、2- (6- (ブロモメチル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1,3,4-オキサジアゾール (0.340 g、1.171 mmol) を添加し、室温で4時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、12 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=0%→100%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.490 g、74.0%) を褐色固体として得た。

【2003】

【ステップ5】 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンの合成

【化634】



10

【2004】

ステップ4で製造されたtert-ブチル4-(1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-2-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.490g、0.787mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.603mL、7.870mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.267g、64.9%)を褐色固体として得た。

20

【2005】

【ステップ6】 化合物328の合成

【化635】



30

【2006】

ステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(0.130g、0.249mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.105g、0.498mmol)、およびホルムアルデヒド(37.00%、0.061g、0.746mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.086g、64.5%)を褐色固体として得た。

40

【2007】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 6.92

50

(t, $J = 51.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.70 – 2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 537.5 ($M^+ + 1$).

【2008】

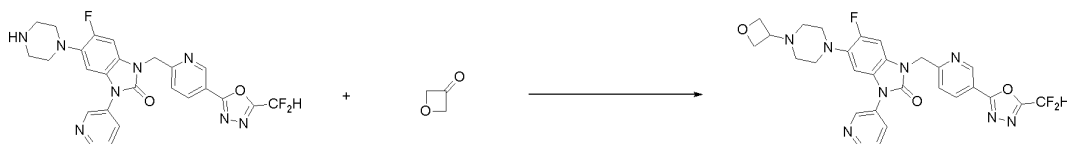
実施例329：化合物329の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

【2009】

【ステップ1】化合物329の合成

【化636】



【2010】

化合物328のステップ5で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.130 g, 0.249 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.105 g, 0.498 mmol)、およびオキセタン-3-オン (0.054 g, 0.746 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.113 g, 78.4%) を褐色固体として得た。

20

30

【2011】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 51.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.64 (td, $J = 11.6, 5.5 \text{ Hz}$, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H), 2.60 – 2.45 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 579.3 ($M^+ + 1$).

40

【2012】

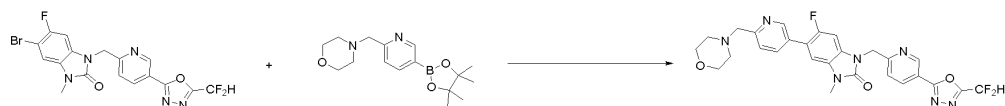
実施例330：化合物330の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【2013】

【ステップ1】化合物330の合成

50

【化 6 3 7】



【2014】

化合物 147 のステップ 4 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.440 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン (0.161 g、0.528 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.014 g、0.022 mmol)、および炭酸セシウム (0.170 g、0.881 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2.5 mL) / 水 (0.6 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100℃ で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.188 g、77.5%) を薄い褐色固体として得た。

【2015】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.4 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 553.4 (M⁺ + 1)。

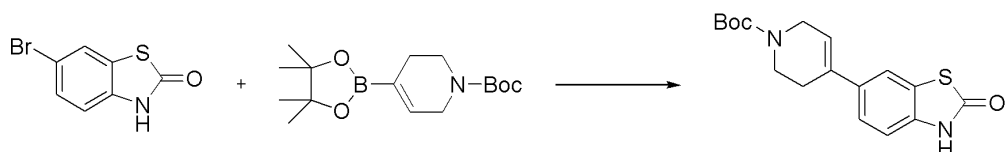
【2016】

実施例 331: 化合物 331 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2017】

【ステップ 1】tert-ブチル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート の合成

【化 6 3 8】



【2018】

6-ブromoベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン (1.500 g、6.519 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.419 g、7.823 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (Pd(dppf)Cl₂, 0.239 g、0.32

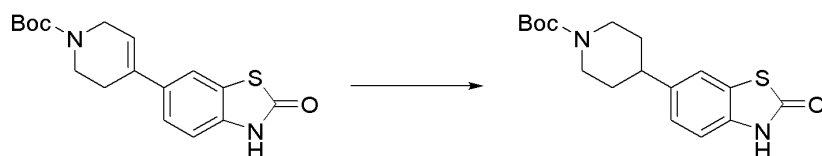
6 mmol)、および炭酸セシウム (6.372 g、19.558 mmol) を室温で1, 4-ジオキサン (30 mL) / 水 (10 mL) に溶かした溶液を 100°C で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 5 % → 30 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.700 g、14.7 %) を白色固体として得た。

【2019】

【ステップ2】 tert-ブチル 4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化639】



【2020】

ステップ1で製造された tert-ブチル 4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (0.700 g、2.106 mmol) をメタノール (50 mL) に溶かし、室温で攪拌した後、同じ温度で 10 % - Pd / C (70 mg) を徐々に加え、50°C で水素風船をつけて 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して固体を除去した濾過液を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物を追加の精製過程なく使用した (0.217 g、30.8 %、薄い黄色固体)。

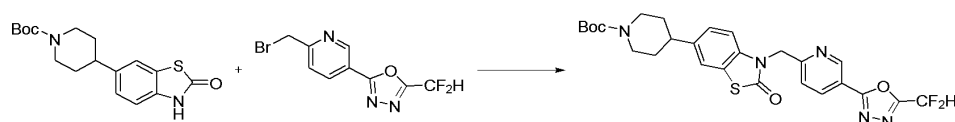
20

【2021】

【ステップ3】 tert-ブチル 4- (3- ((5- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

30

【化640】



【2022】

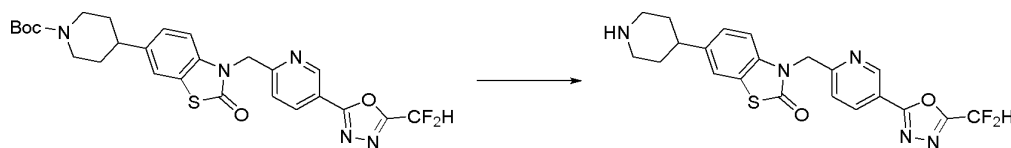
ステップ2で製造された tert-ブチル 4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.217 g、0.649 mmol)、2- (6- (ブロモメチル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (0.207 g、0.714 mmol)、炭酸カリウム (0.135 g、0.973 mmol)、およびヨウ化カリウム (0.011 g、0.065 mmol) を室温で N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かした溶液を 100°C で 18 時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; エチルアセテート / ヘキサン = 10 % → 20 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.100 g、28.4 %) を黄色固体として得た。

40

【2023】

50

【ステップ4】 3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンの合成
【化641】



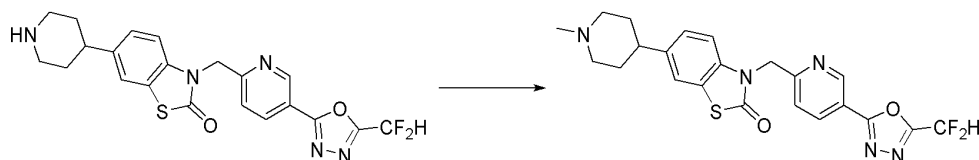
【2024】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.100g、0.184mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.014mL、0.184mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.064g、78.4%、黄色オイル)。

【2025】

【ステップ5】 化合物331の合成

【化642】



【2026】

ステップ4で製造された3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.064g、0.144mmol)、ホルムアルデヒド(37.00% solution、0.016mL、0.216mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.061g、0.289mmol)を室温でジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.055g、83.3%)を白色固体として得た。

【2027】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 – 2.32 (m, 2H), 2.06 – 2.04 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 458.4 (M⁺ + 1)。

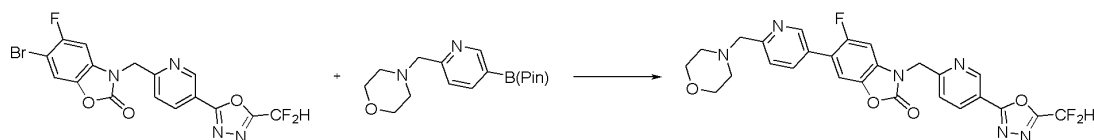
【2028】

実施例 332：化合物 332 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2029】

【ステップ1】化合物 332 の合成

【化643】



10

【2030】

6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g、0.227 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン (0.083 g、0.272 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.148 g、0.453 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0% → 2.5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.009 g、7.4%) を褐色固体として得た。

20

【2031】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (brs, 6H), 2.64 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 539.4 (M⁺ + 1)。

30

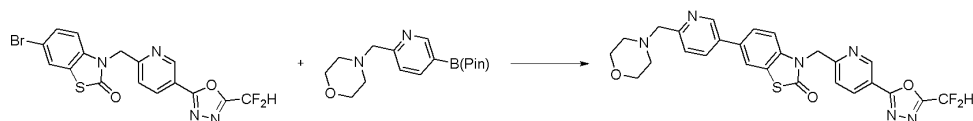
【2032】

実施例 333：化合物 333 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2033】

【ステップ1】化合物 333 の合成

【化644】



40

【2034】

6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オ

50

ン (0.100 g、0.228 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン (0.083 g、0.273 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.007 g、0.011 mmol)、および炭酸セシウム (0.148 g、0.455 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (1.5 mL) / 水 (0.5 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→2.5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.034 g、27.8%) を薄い褐色固体として得た。

【2035】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 6H), 2.59 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 537.4 (M⁺ + 1)。

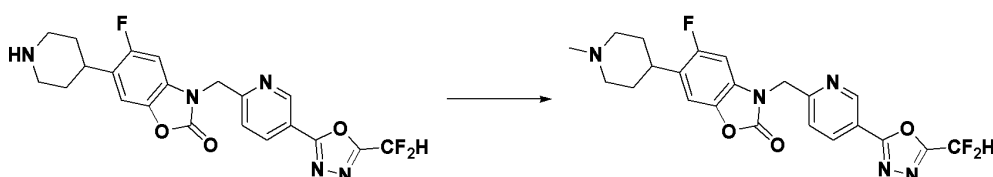
【2036】

実施例334：化合物334の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2037】

[ステップ1] 化合物334の合成

【化645】



【2038】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g、0.225 mmol) およびホルムアルデヒド (37.00% solution、0.025 mL、0.337 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g、0.449 mmol) を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.060 g、58.2%) を黄色固体として得た。

【2039】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (t,

$J = 51.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), $3.12 - 3.09$ (m, 2H), $2.94 - 2.88$ (m, 1H), 2.43 (s, 3H), $2.06 - 2.05$ (m, 2H), $1.94 - 1.84$ (m, 4H); LRMS (ES) m/z 460.4 ($M^+ + 1$).

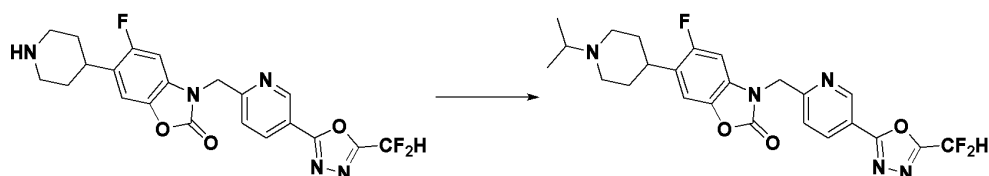
【2040】

実施例335：化合物335の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2041】

【ステップ1】化合物335の合成

【化646】



【2042】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g, 0.225 mmol) およびアセトン (0.025 mL, 0.337 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.095 g, 0.449 mmol) を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO_2 , 4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% → 5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.056 g, 51.2%) を黄色固体として得た。

【2043】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.88 - 1.87 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 6H); LRMS (ES) m/z 488.5 ($M^+ + 1$).

【2044】

実施例336：化合物336の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2045】

【ステップ1】化合物336の合成

10

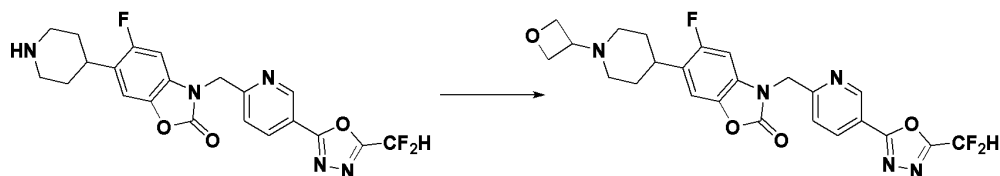
20

30

40

50

【化 6 4 7】



【2 0 4 6】

3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (0. 1 0 0 g, 0. 6 3 5 m m o l) およびオキセタン - 3 - オン (0. 0 6 1 m L, 0. 9 5 3 m m o l) を室温でジクロロメタン (5 m L) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0. 2 6 9 g, 1. 2 7 1 m m o l) を添加し、同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (S i O ₂、4 g カートリッジ; メタノール / ジクロロメタン = 0 % → 5 %) で精製および濃縮して、表題化合物 (0. 0 4 2 g、1 3. 2 %) を白色固体として得た。

【2 0 4 7】

¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l ₃) δ 9. 3 2 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 8. 4 2 (d d, J = 8. 2, 2. 2 H z, 1 H), 7. 5 6 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 7. 1 6 (d, J = 5. 6 H z, 1 H), 7. 0 8 - 6. 8 2 (m, 1 H), 6. 7 9 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 5. 3 2 (s, 2 H), 4. 7 4 - 4. 7 0 (m, 4 H), 3. 5 8 - 3. 5 7 (m, 1 H), 2. 9 3 - 2. 9 2 (m, 3 H), 2. 0 3 - 2. 0 2 (m, 2 H), 1. 6 5 - 1. 6 4 (m, 4 H); L R M S (E S) m / z 5 0 2. 4 (M ⁺ + 1)。

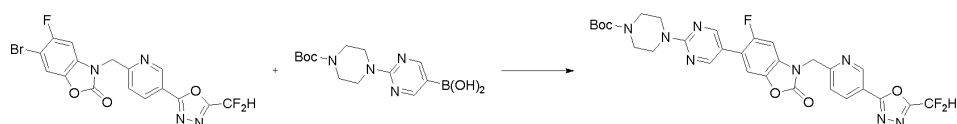
【2 0 4 8】

実施例 3 3 7: 化合物 3 3 7 の合成、tert - ブチル 4 - (5 - (3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【2 0 4 9】

【ステップ 1】 化合物 3 3 7 の合成

【化 6 4 8】



【2 0 5 0】

6 - ブロモ - 3 - ((5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (0. 5 0 0 g、1. 1 3 3 m m o l)、2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0. 4 1 8 g、1. 3 6 0 m m o l)、[1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (P d (d t b p f) C l ₂、0. 0 3 7 g、0. 0 5 7 m m o l)、および炭酸セシウム (0. 7 3 9 g、2. 2 6 7 m m o l) を室温で 1, 4 - ジオキサン (9 m L) / 水 (3 m L) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射し

て100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝10％→70％）で精製および濃縮して、表題化合物（0.200g、28.3％）を薄い褐色固体として得た。

【2051】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.33（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 8.51（s, 2H）, 8.45（dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H）, 7.60（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.23（d, J = 5.9 Hz, 1H）, 7.09 – 6.83（m, 2H）, 5.23（s, 2H）, 3.93 – 3.91（m, 4H）, 3.57 – 3.55（m, 4H）, 1.52（s, 9H）；LRMS（ES） m/z 625.2（M⁺ + 1）。

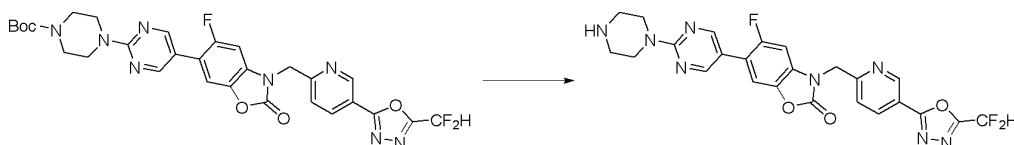
【2052】

実施例338：化合物338の合成、3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン

【2053】

【ステップ1】3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（2-（ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オンの合成

【化649】



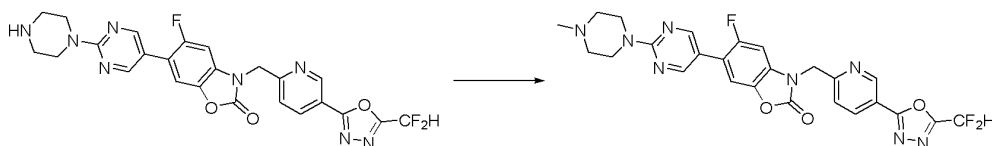
【2054】

tert-ブチル4-（5-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.241g、0.386mmol）およびトリフルオロ酢酸（0.295mL、3.859mmol）を室温でジクロロメタン（5mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した（0.132g、65.2%、褐色固体）。

【2055】

【ステップ2】化合物338の合成

【化650】



【2056】

ステップ1で製造された3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキ

サジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.070g、0.133mmol)およびホルムアルデヒド(37.00% solution、0.015mL、0.200mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.057g、0.267mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、47gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.046g、64.0%)を薄い黄色固体として得た。

10

【2057】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.47 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.79 - 3.77 (m, 4H), 2.38 - 2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 539.1 (M⁺ + 1)。

【2058】

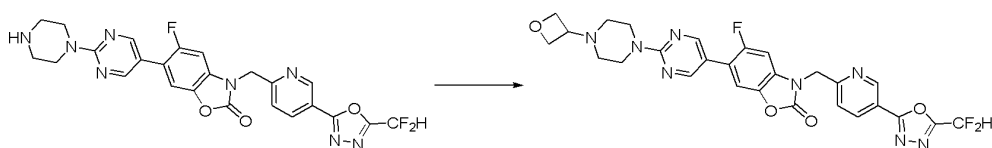
20

実施例339:化合物339の合成、3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2059】

【ステップ1】化合物339の合成

【化651】



30

【2060】

3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.060g、0.114mmol)およびオキセタン-3-オン(0.012g、0.172mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.048g、0.229mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2.5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.026g、39.1%)を薄い黄色固体として得た。

40

【2061】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.47 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H),

50

4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 – 3.80 (m, 4H), 3.50 – 3.49 (m, 1H), 2.34 – 2.33 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 581.5 (M⁺ + 1)。

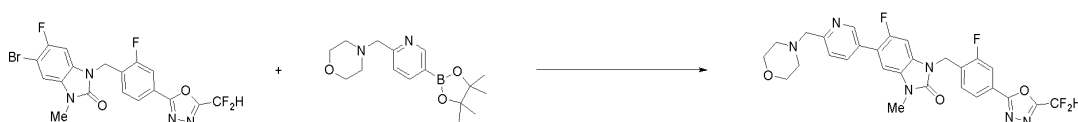
【2062】

実施例340：化合物340の合成、1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【2063】

【ステップ1】化合物340の合成

【化652】



【2064】

化合物148のステップ1で製造された5-ブロモ-1-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.200 g、0.424 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン (0.155 g、0.509 mmol)、炭酸セシウム (0.277 g、0.849 mmol)、および[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.014 g、0.021 mmol)を室温で1,4-ジオキサン(2 mL)/水(0.6 mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂, 4 gカートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.135 g、55.9%)を褐色固体として得た。

【2065】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.60 – 2.45 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 569.35 (M⁺ + 1)。

【2066】

実施例341：化合物341の合成、tert-ブチル4-(5-(1-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【2067】

【ステップ1】化合物341の合成

10

20

30

40

50

【化 6 5 3】



【2 0 6 8】

化合物 1 4 7 のステップ 4 で製造された 5-ブromo-1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (1.500 g、3.302 mmol)、(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ボロン酸 (1.221 g、3.963 mmol)、炭酸セシウム (2.152 g、6.605 mmol)、および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.108 g、0.165 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (9 mL) / 水 (3 mL) に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して 100 °C で 20 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物をガラスフィルターで濾過して固体を除去した濾過液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、24 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン = 50% → 70%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.590 g、28.0%) を褐色固体として得た。

【2 0 6 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.86 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 638.38 (M⁺ + 1)。

【2 0 7 0】

実施例 3 4 2: 化合物 3 4 2 の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

【2 0 7 1】

[ステップ 1] 化合物 3 4 2 の合成

【化 6 5 4】



【2 0 7 2】

化合物 3 4 1 のステップ 1 で製造された 1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (0.150 g、0.279 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.118 g、0.558 mmol)、およびホルムアルデヒド (37.00%、0.068 g、0.837 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かした溶液を同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物

に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.141 g、91.9%）を褐色固体として得た。

【2073】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.33 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 552.35 ($\text{M}^+ + 1$)。

10

【2074】

実施例343：化合物343の合成、1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

20

【2075】

【ステップ1】化合物343の合成

【化655】



【2076】

化合物341のステップ1で製造された1-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチル-5-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（0.150 g、0.279 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.118 g、0.558 mmol）、およびオキセタン-3-オン（0.060 g、0.837 mmol）を室温でジクロロメタン（2 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.115 g、69.1%）を褐色固体として得た。

30

40

【2077】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 8.34 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.67 (td, $J = 7.5, 5.6$ Hz, 4H), 3.91 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.40 (t

50

, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H) ; LRMS (ES) m/z 594.24 ($M^+ + 1$)。

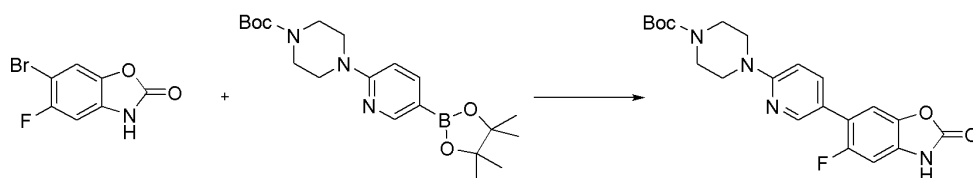
【2078】

実施例344：化合物344の合成、tert-ブチル4-(5-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【2079】

【ステップ1】tert-ブチル4-(5-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化656】



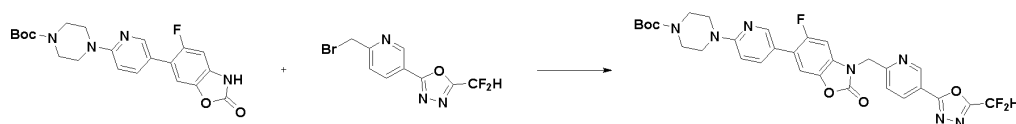
【2080】

6-ブロモ-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.500g、2.155mmol)、tert-ブチル4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.007g、2.586mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.070g、0.108mmol)、および炭酸セシウム(1.404g、4.310mmol)を室温で1,4-ジオキサン(4mL)/水(1mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物にジエチルエーテル(20mL)を入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.783g、87.7%)を褐色固体として得た。

【2081】

【ステップ2】化合物344の合成

【化657】



【2082】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(5-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.783g、1.889mmol)、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.603g、2.078mmol)、炭酸カリウム(0.392g、2.834mmol)、およびヨウ化カリウム(0.031g、0.189mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を飽和

塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物にジエチルエーテルを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄および乾燥して、表題化合物（0.794 g、67.4%）を灰色固体として得た。

【2083】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.62 – 3.60 (m, 8H), 1.51 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 624.4 ($\text{M}^+ + 1$).

10

【2084】

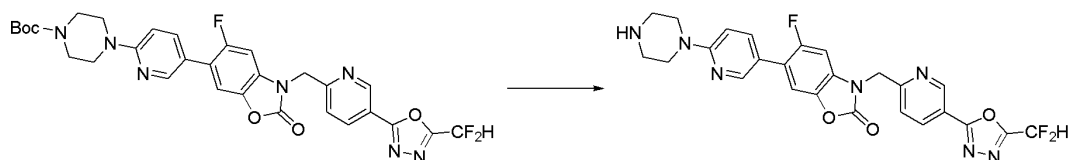
実施例345：化合物345の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2085】

【ステップ1】化合物345の合成

【化658】

20



【2086】

tert-ブチル4-(5-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.045 g、0.072 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.028 mL、0.361 mmol) を室温でジクロロメタン (3 mL) に溶かした溶液を同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄および乾燥して、表題化合物 (0.023 g、60.9%) を薄い黄色固体として得た。

30

【2087】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.45 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 6H), 2.86 (brs, 2H); LRMS (ES) m/z 524.1 ($\text{M}^+ + 1$).

40

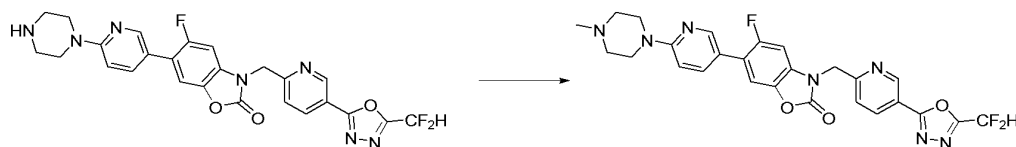
【2088】

実施例346：化合物346の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2089】

50

【ステップ１】化合物３４６の合成
【化６５９】



【２０９０】

３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（０．２００ｇ、０．３８２mmol）およびホルムアルデヒド（３７．００％ solution、０．０４３mL、０．５７３mmol）を室温でジクロロメタン（５mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１６２ｇ、０．７６４mmol）を添加し、同じ温度で１８時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、４ｇカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝０％→１０％）で精製および濃縮した後、得られたものにジエチルエーテルを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄および乾燥して、表題化合物（０．０１１ｇ、５．４％）を黄色固体として得た。

【２０９１】

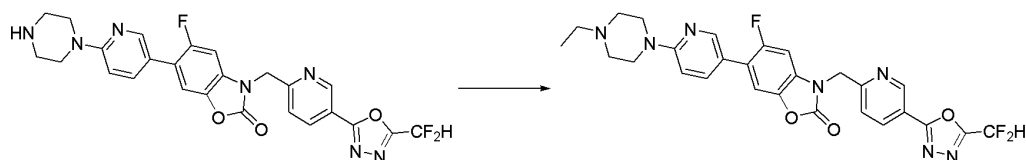
¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ ９．３３（d，J＝１．９ Hz，１H），８．４４（dd，J＝７．５，２．８ Hz，１H），８．３３（s，１H），７．６６－７．６４（m，１H），７．５９（d，J＝８．２ Hz，１H），７．２５（d，J＝４．５ Hz，１H），６．９６－６．８３（m，２H），６．７３（d，J＝８．９ Hz，１H），５．２３（s，２H），３．７２（brs，４H），２．６８（brs，４H），２．４５（s，３H）；LRMS（ES）m/z ５３８．４（M⁺＋１）。

【２０９２】

実施例３４７：化合物３４７の合成、３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－６－（６－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－フルオロベンゾ[d]オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【２０９３】

【ステップ１】化合物３４７の合成
【化６６０】



【２０９４】

３－（（５－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－フルオロ－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（０．２００ｇ、０．３８２mmol）、アセトアルデヒド（０．０３２mL、０．５７３mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１６２ｇ、０．７６４mmol）を室温

でジクロロメタン（4 mL）に溶かした溶液を同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.011 g、5.2%）を黄色固体として得た。

【2095】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.33（d, J = 2.1 Hz, 1H）, 8.44（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 8.32（brs, 1H）, 7.65 – 7.63（m, 1H）, 7.58（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.25（d, J = 6.0 Hz, 1H）, 6.95 – 6.82（m, 2H）, 6.72（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 3.70 – 3.67（m, 4H）, 2.64 – 2.63（m, 4H）, 2.54（q, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.19（t, J = 7.2 Hz, 3H）；LRMS（ES） m/z 552.4（M⁺ + 1）。

10

【2096】

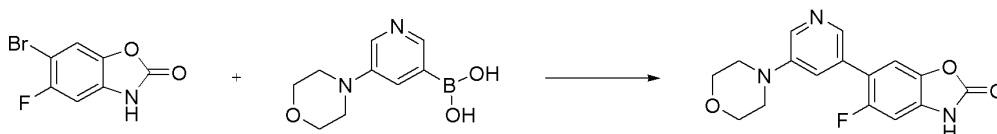
実施例348：化合物348の合成、3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（5-モルホリノピリジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン

20

【2097】

【ステップ1】5-フルオロ-6-（5-モルホリノピリジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オンの合成

【化661】



30

【2098】

6-プロモ-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（0.200 g、0.862 mmol）、（2-モルホリノピリジン-4-イル）ボロン酸（0.215 g、1.034 mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（Pd(dtbpf)Cl₂、0.028 g、0.043 mmol）、および炭酸セシウム（0.562 g、1.724 mmol）を室温で1,4-ジオキサン（15 mL）／水（0.5 mL）に溶かした溶液を100℃で18時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝10%→50%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.064 g、23.5%）を黄色固体として得た。

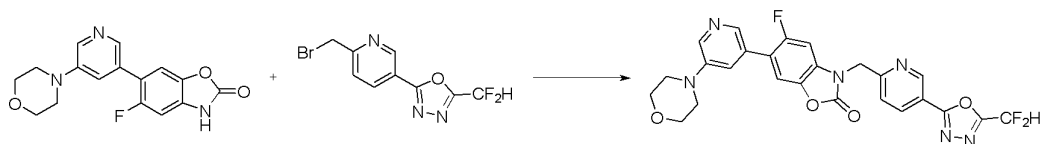
40

【2099】

【ステップ2】化合物348の合成

50

【化 6 6 2】



【2 1 0 0】

ステップ1で製造された5-フルオロ-6-(5-モルホリノピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.064g、0.203mmol)、2-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(0.071g、0.244mmol)、炭酸カリウム(0.042g、0.304mmol)、およびヨウ化カリウム(0.003g、0.020mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.016g、15.0%)を黄色固体として得た。

【2 1 0 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 4.8 Hz, 4H); LR MS (ES) m/z 525.1 (M⁺ + 1)。

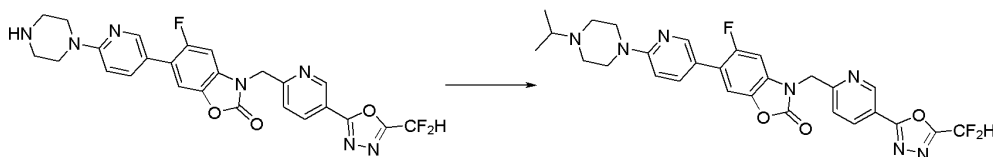
【2 1 0 2】

実施例349: 化合物349の合成、3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2 1 0 3】

【ステップ1】化合物349の合成

【化 6 6 3】



【2 1 0 4】

3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.200g、0.382mmol)、アセトン(0.042mL、0.573mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.162g、0.764mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0

%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.056g、25.9%)を褐色固体として得た。

【2105】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 566.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

10

【2106】

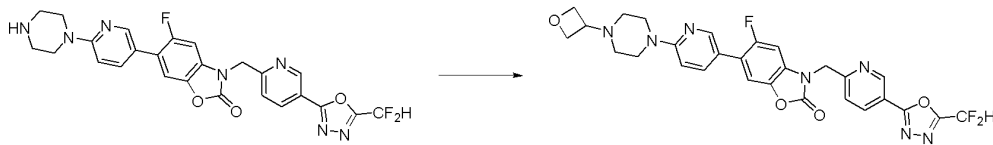
実施例350：化合物350の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2107】

【ステップ1】化合物350の合成

20

【化664】



【2108】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.200g、0.382mmol)、オキセタン-3-オン(0.037mL、0.573mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.162g、0.764mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO_2 、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%→2.5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.011g、5.0%)を黄色固体として得た。

30

【2109】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.73 (brs, 4H), 3.71 – 3.61 (m, 6H), 2.53 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 580.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

40

【2110】

実施例351：化合物351の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-

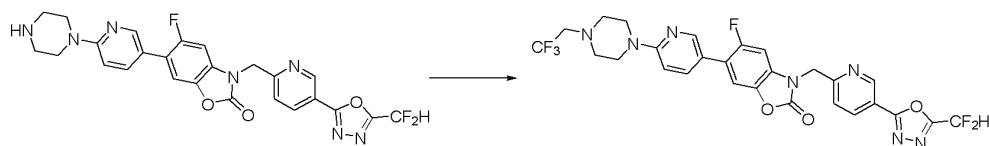
50

6-((6-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2111】

【ステップ1】化合物351の合成

【化665】



10

【2112】

3-((5-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-((6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.200 g、0.382 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.133 g、0.573 mmol)、および炭酸カリウム (0.106 g、0.764 mmol) を室温でアセトニトリル (5 mL) に溶かした溶液を18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 g カートリッジ; エチルアセテート/ヘキサン=10%→50%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.028 g、12.1%) を黄色固体として得た。

20

【2113】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.66 – 3.65 (m, 4H), 3.06 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 4.9 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 606.2 (M⁺ + 1)。

30

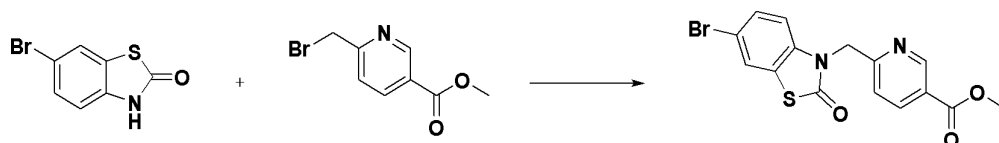
【2114】

実施例352: 化合物352の合成、tert-ブチル4-(4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【2115】

【ステップ1】メチル6-((6-ブロモ-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ニコチネートの合成

【化666】



40

【2116】

6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン (1.000 g、4.346 mmol)、メチル6-(ブロモメチル)ニコチネート (2.000 g、8.693 mmol)

50

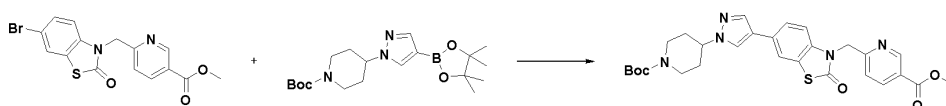
l)、炭酸カリウム(1.201g、8.693mmol)、およびヨウ化カリウム(0.072g、0.435mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=5%→15%)で精製および濃縮した後、得られたものにジエチルエーテルを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.700g、42.5%)を薄い黄色固体として得た。

10

【2117】

【ステップ2】メチル6-((6-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ニコチネートの合成

【化667】



【2118】

ステップ1で製造されたメチル6-((6-ブromo-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ニコチネート(0.700g、1.846mmol)、tert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.836g、2.215mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.060g、0.092mmol)、および炭酸セシウム(1.203g、3.692mmol)を室温で1,4-ジオキサン(12mL)/水(3mL)に溶かした溶液を100℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、12gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=20%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.920g、90.7%)を白色固体として得た。

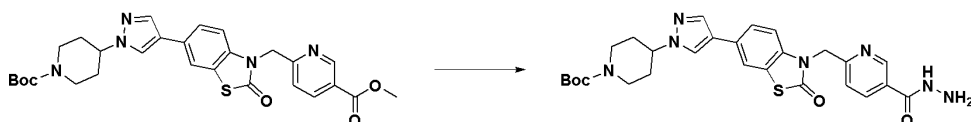
20

30

【2119】

【ステップ3】tert-ブチル4-(4-(3-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化668】



40

【2120】

ステップ2で製造されたメチル6-((6-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ニコチネート(0.920g、1.674mmol)およびヒドラジン-水和物(0.813mL、16.738mmol)を室温でエタノール(10mL)に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下

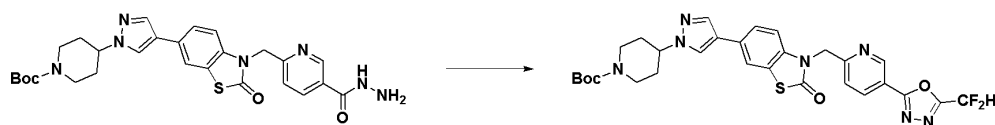
50

げて反応を終了した。析出された固体を濾過し、エタノールで洗浄および乾燥して、表題化合物（0.717 g、77.9%）を白色固体として得た。

【2121】

【ステップ4】化合物352の合成

【化669】



10

【2122】

ステップ3で製造されたtert-ブチル4-（4-（3-（（5-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-2-イル）メチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.717 g、1.304 mmol）およびイミダゾール（0.266 g、3.913 mmol）を室温でジクロロメタン（30 mL）に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.487 mL、3.913 mmol）を添加し、18時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後に濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、12 gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝5%→40%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.856 g、107.6%）を薄い黄色固体として得た。

20

【2123】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.32（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 8.37（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.57（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.47（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.36（dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H）, 7.10（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.08 – 6.82（m, 1H）, 5.38（s, 2H）, 4.33 – 4.27（m, 1H）, 2.98 – 2.90（m, 2H）, 2.18（d, J = 10.8 Hz, 2H）, 1.97 – 1.93（m, 2H）, 1.50（s, 9H）；LRMS（ES）m/z 610.3（M⁺ + 1）。

30

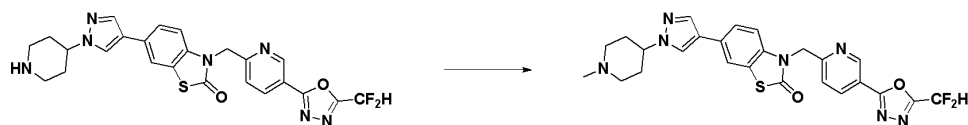
【2124】

実施例353：化合物353の合成、3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-（1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2（3H）-オン

【2125】

【ステップ1】化合物353の合成

【化670】



40

【2126】

3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾ

50

ール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.196mmol)およびホルムアルデヒド(38.00% solution、0.022mL、0.294mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.083g、0.393mmol)を添加し、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.068g、66.2%)を薄い黄色固体として得た。

【2127】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 – 6.81 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 524.3 (M⁺ + 1)。

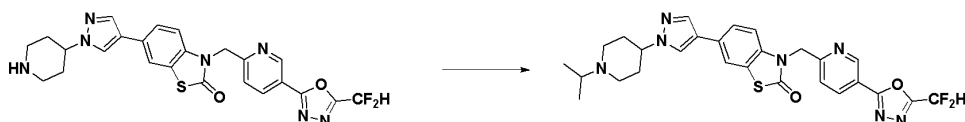
【2128】

実施例354:化合物354の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2129】

【ステップ1】化合物354の合成

【化671】



【2130】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.196mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.083g、0.393mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液に、アセトン(0.022mL、0.294mmol)を添加し、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.025g、23.1%)を薄い橙色固体として得た。

【2131】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 6.82 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.19 – 4.15 (m, 1H), 3.09

－ 3.08 (m, 2H), 2.89 – 2.88 (m, 2H), 2.41 – 2.40 (m, 2H), 2.26 – 2.24 (m, 2H), 2.08 – 2.06 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 552.4 (M⁺ + 1)。

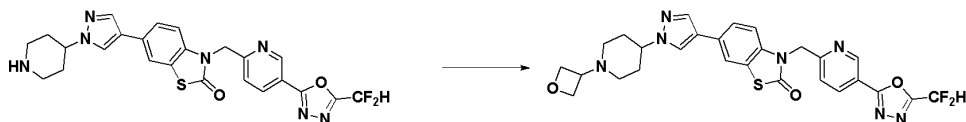
【2132】

実施例355：化合物355の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2133】

【ステップ1】化合物355の合成

【化672】



【2134】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.196mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.083g、0.393mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液に、3-オキセタノン(0.019mL、0.294mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝50%→90%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.045g、40.5%)を薄い黄色固体として得た。

【2135】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 6.82 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.72 – 4.64 (m, 4H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 2H), 2.26 – 2.23 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 566.3 (M⁺ + 1)。

【2136】

実施例356：化合物356の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2137】

【ステップ1】化合物356の合成

10

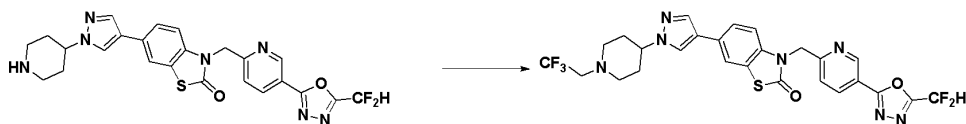
20

30

40

50

【化 6 7 3】



【2 1 3 8】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100 g、0.196 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.042 mL、0.294 mmol)、および炭酸カリウム(0.054 g、0.393 mmol)を室温でアセトニトリル(4 mL)に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂ 4 gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=20%→60%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.075 g、64.6%)を薄い黄色固体として得た。

【2 1 3 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 - 6.82 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 4H), 2.62 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 592.2 (M⁺ + 1)。

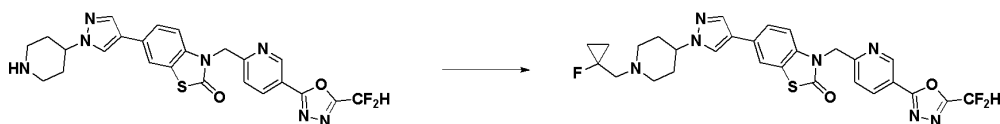
【2 1 4 0】

実施例 357: 化合物 357 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン

【2 1 4 1】

【ステップ 1】 化合物 357 の合成

【化 6 7 4】



【2 1 4 2】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100 g、0.196 mmol)および1-フルオロシクロプロパン-1-カルバルデヒド(0.026 g、0.294 mmol)を室温でジクロロメタン(4 mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.083 g、0.393 mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去し

た後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝50%→90%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.067 g、58.7%）を薄い黄色固体として得た。

【2143】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.30（s, 1H），
8.35（d, J = 8.2 Hz, 2H），7.72（s, 1H），
7.65（s, 1H），7.55（s, 1H），7.45（d, J =
8.2 Hz, 1H），7.35（d, J = 8.4 Hz, 1H），
7.09 – 6.82（m, 2H），5.37（s, 2H），4.21
– 4.16（m, 1H），3.23（d, J = 11.6 Hz, 2H），
2.82（d, J = 21.4 Hz, 2H），2.36（t, J = 11.
3 Hz, 2H），2.22 – 2.16（m, 2H），2.13 – 2.05
（m, 2H），1.15 – 1.07（m, 2H），
0.68 – 0.62（m, 2H）；LRMS（ES） m/z 582.3
（ M^+ + 1）。

10

【2144】

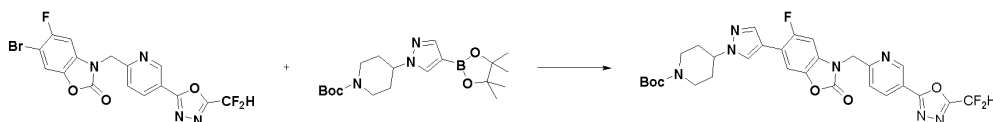
実施例358：化合物358の合成、tert-ブチル4-（4-（3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【2145】

【ステップ1】化合物358の合成

【化675】



【2146】

6-ブromo-3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（2.000 g、4.534 mmol）、tert-ブチル4-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.053 g、5.440 mmol）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（ $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、0.148 g、0.227 mmol）、および炭酸セシウム（2.954 g、9.067 mmol）を室温で1,4-ジオキサン（20 mL）／水（5 mL）に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、40 g カートリッジ；エチルアセテート／ヘキサン＝20%→70%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.491 g、17.7%）を薄い橙色固体として得た。

30

40

【2147】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.33（d, J = 1.8 Hz, 1H），
8.44（dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H），7.
83（s, 1H），7.78（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.58
（d, J = 8.2 Hz, 1H），7.39（d, J = 5.9 Hz, 1H），
7.08 – 6.83（m, 2H），5.21（s, 2H），4.3
6 – 4.30（m, 1H），2.96 – 2.89（m, 2H），2.19
（d, J = 10.3 Hz, 2H），

50

2.00 – 1.96 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 612.2 ($M^+ + 1$).

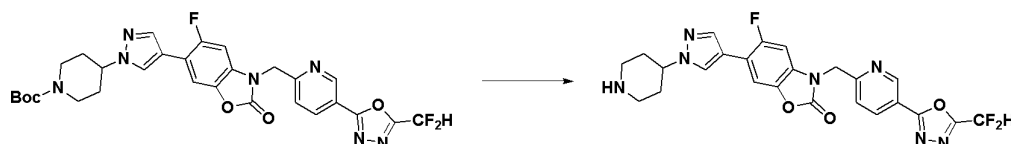
【2148】

実施例359：化合物359の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2149】

【ステップ1】化合物359の合成

【化676】



【2150】

tert-ブチル4-(4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.591g, 0.966mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.370mL, 4.832mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液を同じ温度で6時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。表題化合物を追加の精製過程なく使用した(0.515g, 104.2%、薄い褐色固体)。

【2151】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 – 4.40 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 2.90 – 2.88 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 512.0 ($M^+ + 1$).

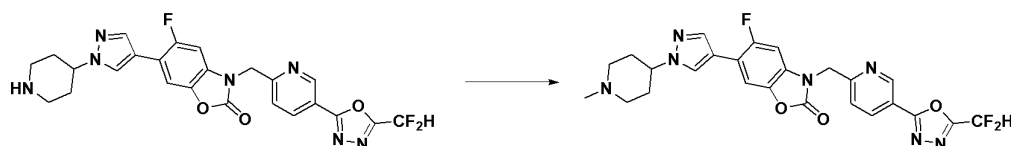
【2152】

実施例360：化合物360の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2153】

【ステップ1】化合物360の合成

【化677】



【2154】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル

）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（0.100g、0.196mmol）およびホルムアルデヒド（38.00% solution、0.021mL、0.293mmol）を室温でジクロロメタン（5mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.083g、0.391mmol）を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→10%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.023g、22.4%）を薄い黄色固体として得た。

10

【2155】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.32（s, 1H）, 8.43（dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H）, 7.81 – 7.80（m, 2H）, 7.58（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.38（d, J = 5.8 Hz, 1H）, 7.08 – 6.83（m, 2H）, 5.21（s, 2H）, 4.26 – 4.25（m, 1H）, 3.15 – 3.14（m, 2H）, 2.46（s, 3H）, 2.36 – 2.19（m, 6H）; LRMS（ES）m/z 526.2（M⁺ + 1）。

【2156】

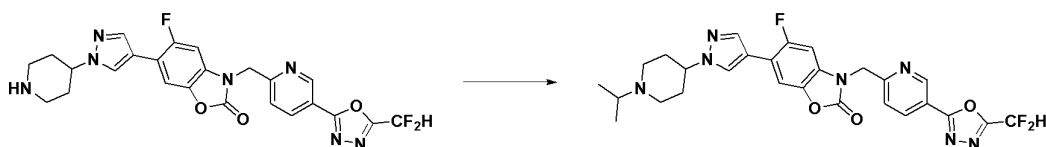
実施例361：化合物361の合成、3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（1-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン

20

【2157】

【ステップ1】化合物361の合成

【化678】



30

【2158】

3-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-5-フルオロ-6-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（0.100g、0.196mmol）およびアセトン（0.022mL、0.293mmol）を室温でジクロロメタン（5mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.083g、0.391mmol）を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%→5%）で精製および濃縮して、表題化合物（0.018g、16.6%）を薄い黄色固体として得た。

40

【2159】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.32（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 8.43（dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H）, 7.81 – 7.80（m, 2H）, 7.57（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.38（d, J = 5.8 Hz, 1H）, 7.08 – 6.82（m, 2H）, 5.21（s, 2H）, 4.20 – 4.15（m, 1H）, 3.51 – 3.49（m, 2H）, 3.11 – 3.08（m, 1H）,

50

2.37 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H),
2.13 - 2.11 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 6H);
LRMS (ES) m/z 554.5 ($M^+ + 1$)。

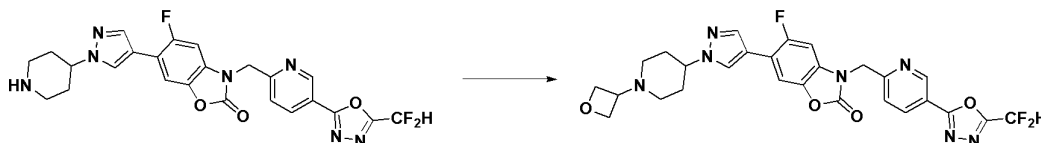
【2160】

実施例362：化合物362の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2161】

【ステップ1】化合物362の合成

【化679】



【2162】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (0.100 g、0.196 mmol) および3-オキセタノン (0.019 mL、0.293 mmol) を室温でジクロロメタン (5 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.083 g、0.391 mmol) を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO₂、4 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→2.5%) で精製および濃縮して、表題化合物 (0.056 g、5.1%) を薄い黄色固体として得た。

【2163】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 4H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 2.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 568.4 ($M^+ + 1$)。

【2164】

実施例363：化合物363の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2165】

【ステップ1】化合物363の合成

10

20

30

40

50

【化 6 8 0】



【2 1 6 6】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.196mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.042mL、0.293mmol)、および炭酸カリウム(0.054g、0.391mmol)を室温でアセトニトリル(4mL)に溶かした溶液を80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去して得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=10%→40%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.006g、5.2%)を薄い黄色固体として得た。

【2 1 6 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.21 - 4.20 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.63 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 594.3 (M⁺ + 1)。

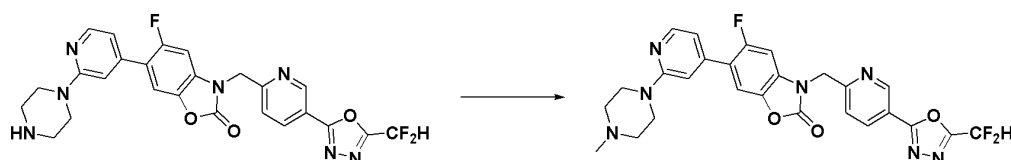
【2 1 6 8】

実施例 364: 化合物 364 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2 1 6 9】

【ステップ1】化合物 364 の合成

【化 6 8 1】



【2 1 7 0】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.191mmol)およびホルムアルデヒド(38.00% solution、0.021mL、0.287mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.081g、0.382mmol)を添加し、同じ温度で18

時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0 %→5 %）で精製および濃縮して、表題化合物（0.072 g、70.1 %）を白色固体として得た。

【2171】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.62 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 538.3 (M^+ + 1)。

10

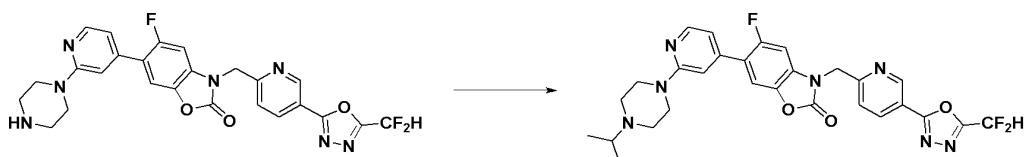
【2172】

実施例 365：化合物 365 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2173】

【ステップ1】化合物 365 の合成

【化682】



20

【2174】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン（0.100 g、0.191 mmol）およびアセトン（0.021 mL、0.287 mmol）を室温でジクロロメタン（5 mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.081 g、0.382 mmol）を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ SiO_2 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0 %→5 %）で精製および濃縮して、表題化合物（0.072 g、66.6 %）を白色固体として得た。

30

【2175】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.82 (m, 2H), 6.73 (brs, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.65 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 566.1 (M^+ + 1)。

40

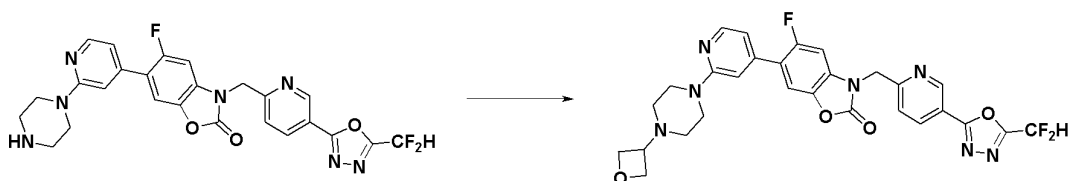
【2176】

50

実施例 366：化合物 366 の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン
【2177】

【ステップ1】化合物 366 の合成

【化683】



10

【2178】

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.191mmol)および3-オキセタノン(0.018mL、0.287mmol)を室温でジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.081g、0.382mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン=0%→2.5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.030g、27.1%)を白色固体として得た。

20

【2179】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 6.77 – 6.74 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 4H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 2.47 (t, J = 5.0 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 580.4 (M⁺ + 1)。

30

【2180】

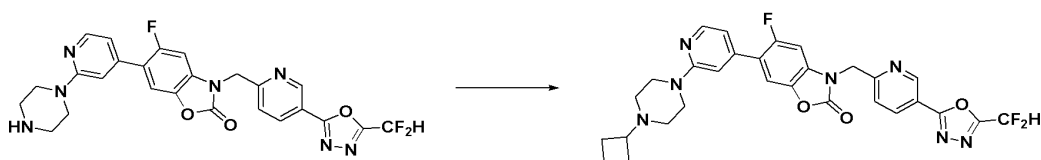
実施例 367：化合物 367 の合成、6-(2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

40

【2181】

【ステップ1】化合物 367 の合成

【化684】



【2182】

50

3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(0.100g、0.191mmol)およびジクロロメタン(5mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.081g、0.382mmol)を添加し、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物および水溶液層を除去した後、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%→2.5%)で精製および濃縮して、表題化合物(0.052g、47.1%)を白色固体として得た。

10

【2183】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.74 - 6.43 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 578.4 (M⁺ + 1)。

20

【2184】

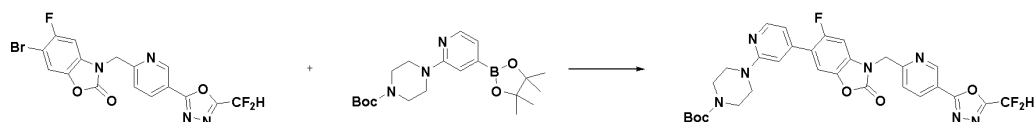
実施例368:化合物368の合成、3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【2185】

【ステップ1】tert-ブチル4-(4-(3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化685】



【2186】

6-ブromo-3-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(2.000g、4.534mmol)、tert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.118g、5.440mmol)、[1,1'-ビス(tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(Pd(dtbpf)Cl₂、0.148g、0.227mmol)、および炭酸セシウム(2.954g、9.067mmol)を室温で1,4-ジオキサン(10mL)/水(2.5mL)に混ぜた混合物を、マイクロ波を照射して100℃で20分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO₂、24gカートリッジ;エチルアセテート/ヘキサン=5%→20%)で精製および濃縮して、表題化合物(1.260g

40

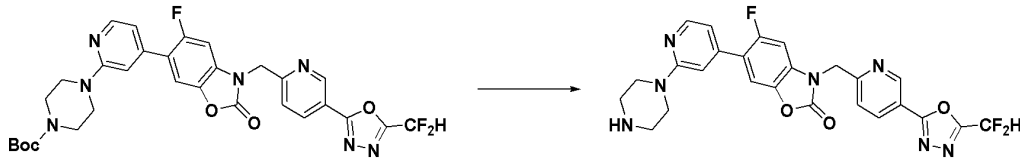
50

、44.6%)を灰色固体として得た。

【2187】

【ステップ2】化合物368の合成

【化686】



【2188】

ステップ1で製造されたtert-ブチル4-(4-(3-(5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.000g、1.604mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.982mL、12.829mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を同じ温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを入れて攪拌し、析出された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄および乾燥して、表題化合物(0.830g、98.9%)をピンク色固体として得た。

【2189】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.75 (brs, 4H), 3.17 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 524.1 (M^+ + 1)。

【2190】

本発明の化合物の活性測定および分析プロトコル

【2191】

<実験例1>HDAC酵素活性阻害の確認(in vitro)

選択的HDAC6阻害剤が副作用の原因になるHDAC1阻害の選択性のために重要であるところ、それを確認するために、HDAC1/6酵素選択性および細胞選択性(HDAC1:Histone acetylation/HDAC6:Tubulin acetylation)を確認した。

【2192】

1. 実験方法

HDAC1 Fluorimetric Drug Discovery Assay Kit (Enzolifesciences:BML-AK511)およびHDAC6 human recombinant (Calbiochem:382180)を用いて、試験物質のHDAC酵素阻害能を測定した。HDAC1 assayの場合、100、1000、10000nM濃度で処理し、HDAC6 assayの場合、0.1、1、10、100、1000nM濃度で処理した。試料の処理後、37℃で60分間反応を進行させ、Developerを処理して37℃で30分間反応させた後、FlexStatin3 (Molecular device)を用いて蛍光強度(fluorescence intensity (Ex390、Em460))を測定した。

【2193】

2. 実験結果

上記の実験方法により得られたHDAC酵素阻害活性の測定結果を表2に示す。

【2194】

【表2-1】

化合物	HDAC6 I C ₅₀ (μM)	HDAC1 I C 50 (μM)	化合物	HDAC6 I C ₅₀ (μM)	HDAC1 I C ₅₀ (μM)
1	0.236	>10	185	0.202	>10
2	0.203	>10	186	0.554	>10
3	0.115	>10	187	0.064	>10
4	0.178	>10	188	0.030	>10
5	0.340	>10	189	0.037	>10
6	0.203	>10	190	0.046	>10
7	0.264	>10	191	0.037	>10
8	0.171	>10	192	0.079	>10
9	0.332	>10	193	0.048	>10
10	0.222	>10	194	0.084	>10
11	0.241	>10	195	0.050	>10
12	0.160	>10	196	0.126	>10
13	0.161	>10	197	0.235	>10
14	0.209	>10	198	0.195	>10
15	0.193	>10	199	0.175	>10
16	0.239	>10	200	0.040	>10

【2195】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

17	0. 214	>10	201	0. 070	>10
18	0. 267	>10	202	0. 139	>10
19	2. 422	>10	203	0. 105	>10
20	0. 285	>10	204	0. 140	>10
21	0. 299	>10	205	0. 739	>10
22	0. 109	>10	206	0. 058	>10
23	0. 241	>10	207	0. 173	>10
24	0. 137	>10	208	0. 013	>10
25	0. 084	>10	209	0. 017	>10
26	0. 209	>10	210	0. 038	>10
27	0. 110	>10	211	0. 048	>10
28	0. 064	>10	212	0. 010	>10
29	0. 210	>10	213	0. 014	>10
30	0. 444	>10	214	0. 015	>10
31	0. 108	>10	215	0. 020	>10
32	0. 228	>10	216	0. 018	>10
33	0. 169	>10	217	0. 006	>10
34	0. 235	>10	218	0. 044	>10
35	0. 203	>10	219	0. 033	>10
36	0. 131	>10	220	0. 018	>10
37	0. 158	>10	221	0. 008	>10
38	0. 202	>10	222	0. 021	>10
39	0. 167	>10	223	0. 016	>10
40	0. 155	>10	224	0. 008	>10
41	0. 092	>10	225	0. 011	>10

10

20

30

40

【2196】

50

【表 2 - 3】

4 2	0. 1 0 6	>10	2 2 6	0. 0 1 0	>10
4 3	0. 1 2 1	>10	2 2 7	0. 0 3 2	>10
4 4	0. 0 7 6	>10	2 2 8	0. 0 4 7	>10
4 5	0. 1 2 1	>10	2 2 9	0. 3 1 2	>10
4 6	0. 1 0 3	>10	2 3 0	0. 0 1 6	>10
4 7	0. 1 2 6	>10	2 3 1	0. 0 0 9	>10
4 8	0. 0 2 2	>10	2 3 2	0. 6 4 3	>10
4 9	0. 0 3 5	>10	2 3 3	0. 1 0 7	>10
5 0	0. 0 3 9	>10	2 3 4	0. 0 5 4	>10
5 1	0. 0 3 2	>10	2 3 5	0. 1 0 3	>10
5 2	0. 0 3 4	>10	2 3 6	0. 0 6 8	>10
5 3	0. 0 3 7	>10	2 3 7	1. 1 3 7	>10
5 4	0. 0 3 9	>10	2 3 8	0. 2 0 3	>10
5 5	0. 0 3 9	>10	2 3 9	0. 0 5 1	>10
5 6	0. 0 3 4	>10	2 4 0	0. 0 2 7	>10
5 7	0. 0 3 6	>10	2 4 1	0. 0 9 4	>10
5 8	0. 0 2 8	>10	2 4 2	0. 0 4 6	>10
5 9	0. 0 3 8	>10	2 4 3	0. 0 1 7	>10
6 0	0. 0 3 1	>10	2 4 4	0. 0 7 4	>10
6 1	0. 0 3 2	>10	2 4 5	0. 6 8 4	>10
6 2	0. 2 5 9	>10	2 4 6	0. 0 2 3	>10
6 3	0. 0 5 7	>10	2 4 7	0. 0 0 9	>10
6 4	0. 0 4 4	>10	2 4 8	0. 0 0 6	>10
6 5	0. 0 8 4	>10	2 4 9	0. 0 1 8	>10
6 6	0. 0 7 2	>10	2 5 0	0. 0 1 8	>10

10

20

30

40

【 2 1 9 7】

50

【表 2 - 4】

67	0. 041	>10	251	0. 374	>10
68	0. 034	>10	252	0. 207	>10
69	0. 028	>10	253	0. 271	>10
70	0. 031	>10	254	0. 472	>10
71	0. 019	>10	255	0. 048	>10
72	0. 026	>10	256	0. 008	>10
73	0. 080	>10	257	0. 012	>10
74	0. 070	>10	258	0. 013	>10
75	0. 046	>10	259	0. 014	>10
76	0. 031	>10	260	0. 045	>10
77	0. 035	>10	261	0. 057	>10
78	0. 079	>10	262	0. 107	>10
79	0. 066	>10	263	0. 059	>10
80	0. 061	>10	264	0. 061	>10
81	0. 015	>10	265	0. 046	>10
82	0. 023	>10	266	0. 039	>10
83	0. 049	>10	267	0. 042	>10
84	0. 036	>10	268	0. 020	>10
85	0. 031	>10	269	0. 006	>10
86	0. 028	>10	270	0. 019	>10
87	0. 063	>10	271	0. 027	>10
88	0. 038	>10	272	0. 029	>10
89	0. 038	>10	273	0. 014	>10
90	0. 031	>10	274	0. 012	>10
91	0. 058	>10	275	0. 016	>10

10

20

30

40

【2198】

50

【表 2 - 5】

92	0. 062	>10	276	0. 015	>10
93	0. 040	>10	277	0. 021	>10
94	0. 045	>10	278	0. 017	>10
95	0. 051	>10	279	0. 015	>10
96	0. 036	>10	280	0. 018	>10
97	0. 032	>10	281	0. 018	>10
98	0. 028	>10	282	0. 016	>10
99	0. 037	>10	283	0. 023	>10
100	0. 039	>10	284	0. 059	>10
101	0. 044	>10	285	0. 033	>10
102	0. 059	>10	286	0. 009	>10
103	0. 342	>10	287	0. 014	>10
104	0. 283	>10	288	0. 010	>10
105	0. 640	>10	289	0. 004	>10
106	0. 391	>10	290	0. 007	>10
107	0. 174	>10	291	0. 009	>10
108	0. 148	>10	292	0. 003	>10
109	0. 623	>10	293	0. 008	>10
110	0. 234	>10	294	0. 011	>10
111	0. 322	>10	295	0. 010	>10
112	0. 864	>10	296	0. 005	>10
113	0. 065	>10	297	0. 010	>10
114	0. 088	>10	298	0. 009	>10
115	0. 077	>10	299	0. 013	>10
116	0. 084	>10	300	0. 013	>10

【2199】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

1 1 7	0. 0 2 4	>10	3 0 1	0. 0 2 9	>10
1 1 8	0. 0 4 2	>10	3 0 2	0. 0 3 8	>10
1 1 9	0. 0 8 0	>10	3 0 3	0. 0 2 9	>10
1 2 0	1. 3 1 3	>10	3 0 4	0. 0 3 7	>10
1 2 1	3. 1 5 3	>10	3 0 5	0. 0 5 0	>10
1 2 2	>5. 0 0	>10	3 0 6	0. 0 3 4	>10
1 2 3	0. 7 9 2	>10	3 0 7	0. 3 9 9	>10
1 2 4	0. 9 5 0	>10	3 0 8	0. 4 5 6	>10
1 2 5	0. 6 0 2	>10	3 0 9	0. 0 5 3	>10
1 2 6	0. 0 2 9	>10	3 1 0	0. 0 0 6	>10
1 2 7	0. 4 5 9	>10	3 1 1	0. 0 1 2	>10
1 2 8	0. 7 9 8	>10	3 1 2	0. 0 0 6	>10
1 2 9	>3. 0 0	>10	3 1 3	0. 1 6 5	>10
1 3 0	0. 2 8 8	>10	3 1 4	0. 1 1 2	>10
1 3 1	0. 6 0 6	>10	3 1 5	0. 1 1 8	>10
1 3 2	0. 2 8 1	>10	3 1 6	0. 0 9 1	>10
1 3 3	0. 0 2 0	>10	3 1 7	0. 0 1 5	>10
1 3 4	0. 0 2 0	>10	3 1 8	0. 0 5 6	>10
1 3 5	0. 0 1 9	>10	3 1 9	0. 0 3 9	>10
1 3 6	0. 0 1 2	>10	3 2 0	0. 0 4 1	>10
1 3 7	0. 0 1 9	>10	3 2 1	0. 0 5 3	>10
1 3 8	0. 0 1 9	>10	3 2 2	0. 0 2 9	>10
1 3 9	0. 0 3 1	>10	3 2 3	0. 0 3 5	>10
1 4 0	0. 0 5 4	>10	3 2 4	0. 0 4 2	>10
1 4 1	0. 0 1 2	>10	3 2 5	0. 0 7 0	>10

10

20

30

40

【2 2 0 0】

50

【表 2 - 7】

142	0.018	>10	326	0.160	>10
143	0.071	>10	327	0.058	>10
144	0.077	>10	328	0.085	>10
145	0.315	>10	329	0.127	>10
146	0.130	>10	330	0.022	>10
147	0.015	>10	331	0.061	>10
148	0.061	>10	332	0.043	>10
149	0.040	>10	333	0.038	>10
150	0.043	>10	334	0.064	>10
151	0.055	>10	335	0.075	>10
152	0.034	>10	336	0.044	>10
153	0.016	>10	337	0.672	>10
154	0.042	>10	338	0.047	>10
155	0.020	>10	339	0.052	>10
156	0.102	>10	340	0.065	>10
157	0.159	>10	341	0.208	>10
158	0.138	>10	342	0.016	>10
159	0.071	>10	343	0.019	>10
160	0.092	>10	344	0.671	>10
161	0.040	>10	345	0.022	>10
162	0.039	>10	346	0.047	>10
163	0.091	>10	347	0.062	>10
164	0.061	>10	348	0.025	>10
165	0.010	>10	349	0.055	>10
166	0.034	>10	350	0.033	>10

10

20

30

40

【2201】

50

【表 2 - 8】

167	0.138	>10	351	0.151	>10
168	0.040	>10	352	0.170	>10
169	0.021	>10	353	0.019	>10
170	0.211	>10	354	0.016	>10
171	0.040	>10	355	0.023	>10
172	0.034	>10	356	0.084	>10
173	0.031	>10	357	0.042	>10
174	0.050	>10	358	0.130	>10
175	0.050	>10	359	0.033	>10
176	0.042	>10	360	0.027	>10
177	0.071	>10	361	0.023	>10
178	0.020	>10	362	0.031	>10
179	0.145	>10	363	0.075	>10
180	0.038	>10	364	0.026	>10
181	0.068	>10	365	0.033	>10
182	0.118	>10	366	0.052	>10
183	0.073	>10	367	0.312	>10
184	0.137	>10	368	0.018	>10

【2202】

表2を参照すれば、本発明に係る1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体化合物は、優れたHDAC1/6酵素選択性を示すことを確認することができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	

チョン－デロ 3 1 5－2 0

(72)発明者

ユン, オクン

大韓民国 キョンギード 1 6 9 9 5 ヨンイン－シ キフン－グ トンベクチュクチョン－デロ 3 1 5－2 0

(72)発明者

ソン, ヒヨソン

大韓民国 キョンギード 1 6 9 9 5 ヨンイン－シ キフン－グ トンベクチュクチョン－デロ 3 1 5－2 0

(72)発明者

キム, ヒョンジン マイケル

大韓民国 キョンギード 1 6 9 9 5 ヨンイン－シ キフン－グ トンベクチュクチョン－デロ 3 1 5－2 0

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献

国際公開第2017/222951 (WO, A1)

特表2018-521110 (JP, A)

特表2019-504821 (JP, A)

特表2014-513071 (JP, A)

特表2018-511573 (JP, A)

再公表特許第2014/077401 (JP, A1)

特表2022-537904 (JP, A)

特表2022-529695 (JP, A)

特開平10-059962 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 9 1 / 1 0 7

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)